

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la utilidad del test IGRA
(Quantiferón TB gold) en un hospital general**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Paloma Gijón Vidaurreta

DIRECTORES

**Emilio Bouza Santiago
Patricia Muñoz García**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Inmunología



Estudio de la utilidad del test IGRA (Quantiferón TB gold) en un
hospital general

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

Paloma Gijón Vidaurreta

Bajo la dirección de los Profesores:

Emilio Bouza Santiago

Patricia Muñoz García

Madrid, 28 de Octubre 2015

A mi padre que me transmitió
la esencia de los ideales.

A mi madre que me enseñó a
no rendirme.

A Elvira, mi hada madrina y
mi primera maestra.

A mis hijos, el motor de mi
vida.

A mis amigos de siempre, que
me nutren con su cariño.

El Profesor D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Gregorio Marañón y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado " Estudio de la utilidad del test IGRA (Quantiferón TB gold) en un hospital general" ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. Paloma Gijón Vidaurreta y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Prof. D. Emilio Bouza Santiago

Madrid, 28 de octubre de 2015.

La Profesora Dña. Patricia Muñoz García, Jefe de Sección del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Gregorio Marañón y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Estudio de la utilidad del test IGRA (Quantiferón TB gold) en un hospital general" ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. Paloma Gijón Vidaurreta y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Prof. Dña. Patricia Muñoz García

Madrid, 28 de octubre de 2015.

Agradecimientos

Al Dr. Bouza, por permitirme realizar esta tesis, por su paciencia y disponibilidad.

A la Dra. Muñoz, por querer tutelarme y por sus sabias correcciones.

A Inma, por haber atendido a todos los pacientes del estudio, y por haberme aguantado tanto tiempo en la consulta de ensayos.

A María Jesús, por tener tan afinada la orquesta de micobacterias, y por acompañarme en la realización de esta tesis.

A Choni, a Lola, y a Yolanda, por trabajar las muestras del laboratorio y facilitarme continuamente los datos.

A Martha, por ser tan ordenada y darme ese apoyo logístico que necesito.

A Ana, por ayudarme con la redacción en inglés y por no cansarse de animarme.

A Javier, por organizar la coordinación del estudio con Reumatología.

A Oihane y a Victor, por ayudarme con las bases de datos.

A Jorge, por cuidarme durante mi encierro para escribir esta tesis.

A Nieves, por la supervisión tipográfica y sus “arroces de los últimos días”.

Abreviaturas

AR: Artritis reumatoide.

B.A.A.R.: Bacilos ácido-alcohol resistentes.

BCG: Bacille Calmette Guerin.

EA: Espondilitis anquilopoyética.

FAME: Fármaco modulador de la enfermedad.

IC: Inmunocompetente.

ID: Inmunodeprimido.

IFN: Interferon.

IGRA: Interferon-Gamma Release Assays.

IL: Interleuquina

INH: Isoniazida.

ITL: Infección tuberculosa latente.

MAP: Médico de Atención Primaria.

MDR: Multi drug resistant

MTBC: *Mycobacterium tuberculosis*.

NA: No aplica.

PCR: Protein chain reaction.

PPD: Purificate protein derivative.

PTI: Profilaxis tuberculosa con isoniazida.

QFT: Quantiferon®.

RR: Razón de riesgo.

Rx: Radiografía.

PT: Prueba de tuberculina.

TB: Tuberculosis.

TPI: Tratamiento profiláctico con isoniazida.

TST: Tuberculine skin test.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

Índice

Summary.....	8
Resumen.....	22
Introducción General.....	34
Justificación del trabajo.....	51
Objetivos.....	54
Estudio 1 Utilidad del QFT en el despistaje de infección tuberculosa latente en el paciente reumatológico.....	57
• Introducción.....	58
• Materiales y Métodos.....	66
• Resultados	76
• Discusión	107
• Conclusiones del primer estudio.....	115
• Propuesta de algoritmo de uso del QFT en pacientes reumatológicos.....	116
Estudio 2 Utilidad del QFT en el despistaje de contactos de tuberculosis.....	117
• Introducción.....	118
• Materiales y Métodos.....	124
• Resultados.....	131
• Discusión de los resultados.....	154
• Propuesta de algoritmo de uso del QFT en contactos de tuberculosis.....	161

• Conclusiones del estudio 2.....	162
• Anexos.....	174
• Bibliografía.....	180

Summary

Usefulness of the IGRA test (Quantiferon TB gold in tube) in a general hospital

Background: Unlike tuberculin skin test (TST), Interferon gamma relay assays (IGRAS), such as Quantiferon Tb gold in tube (QFT), are specific of MTBC (*Mycobacterium tuberculosis complex*) infection and more sensitive than TST in some immunocompromised patients to detect latent tuberculosis infection (LTI). However, the introduction of these tests has not been generalized among Spanish hospitals. The interpretation of both tests, TST and IGRAS is dependent on the type of population being screened and the TB country burden. Health economic studies are recommended before introducing this new technique. Our aim was to identify the discrepancies between QFT and TST for the screening of LTI in different situations: prior to therapy with TNF α inhibitors in rheumatic patients, and in close contacts with an active case of TB. With our data, we evaluated the cost-effectiveness of different TB-screening strategies in these situations.

Patients and Methods: We performed an open prospective study. Cost-effectiveness was calculated based on the current health prices. Study 1: Every patient who attended the Rheumatology clinic in different therapeutic phases: 1-without treatment, 2- with DMARD (disease-modifying antirheumatic drug), 3- on biologic therapy. Study 2: Contacts of TB patients diagnosed in our hospital who accepted to be included.

Results: From 2011-2015, 202 rheumatic patients and 223 TB contacts were included. Study 1: The agreement of TST-QFT was moderate (kappa: 0.460) and increased slightly when proceeding to the next phase, independently of the type of rheumatic disease. The minor discrepancy TST+/QFT- (19.3%) was associated to prior BCG vaccination ($p < 0.001$). TST-/QFT+ was observed in 8 patients (4%) with a new rheumatic diagnosis ($p = 0.009$) and radiographic lesions suggesting old inactive tuberculosis ($p = 0.001$). Study 2: The general level of agreement was fair (kappa: 0.242), but increased in not vaccinated population (Kappa 0.374); QFT was associated with exposure intensity (household contact, and delayed diagnosis of index patient longer than 8 weeks), and the characteristics of the exposed (Rx lesions and immunocompromise). But only PPD was associated to microbiologic factors (sputum as diagnostic sample and positive smear). In both studies, a simultaneous performance of TST and QFT demonstrated to be a cost-effective strategy to detect all candidates to receive TB prophylaxis and prevent unnecessary one in a minimum number of visits.

Conclusions: In our environment, QFT and TST might be used simultaneously in order to detect latent tuberculosis infection in rheumatic patients, independently of the type of treatment they receive, and also in TB contacts.

Introduction: Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), is still a major human health problem. The World Health Organization estimated that there were 9 million new cases of TB and 1.5 million people died from TB in 2013. According to the report of ECDC/WHO Regional Office for

Europe 2014, TB prevalence in Spain is estimated at 11,88 cases/100.000 inhabitants (1). In most individuals exposed to MTBC, the infection is contained by the host immune response and remains latent. In latent tuberculosis infection (LTI), the mycobacteria persist and can reactivate at a later time to cause active disease in about 15% of those infected over a lifetime. This percentage of reactivation radically increases in immunocompromised patients. HIV infection and the widespread use of biological immune modulators for inflammatory conditions such as rheumatological diseases has led to an increased awareness of the potential associated risks (2).

It has been estimated that one-third of the world's population has LTI, serving as a vast reservoir from which new cases can emerge; hampering TB eradication. Treating LTI has demonstrated to be a useful tool to stop the transmission chain of TB, but the diagnosis of MTBC infection is complicated by the lack of a practical gold standard test. During almost a century, tuberculin skin test (TST) was the only option for the diagnosis of LTI. TST is based on in vivo cell-mediated immune response to MTBC antigens after intra-dermal injection of tuberculin purified protein derivative (PPD), a complex mixture of proteins derived from a human strain of MTBC (3). Although the TST, more commonly named PPD, has been a useful tool for more than a century, it has several biologic and operational limitations. The intradermal injection must be administered properly, the patient must return for the TST reading, and the measurement of the induration must be done correctly. Biologic limitations occur through confounding of results because of prior bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination or exposure to non-TB mycobacteria. Overall, the sensitivity

of using the TST for detection of LTI is estimated at 70% and the specificity is roughly 66%. So, there is not a true gold standard for diagnosis of LTI (4, 5).

In order to replace TST, at the beginning of the present century two blood tests based on the release of Interferon γ from peripheral blood mononuclear cells responding to specific antigens of MTBC, were developed. There are two IGRAS (interferon gamma release assays) licensed in our country, Quantiferon TB gold in tube (QFT) and TSPOT.TB (ELISPOT). There are many operational advantages of both tests against TST: no need for a return visit to obtain a result from the test, objectivity by laboratory quality control and specificity to MTBC antigens. As well, several studies have reported a better sensitivity for detecting LTI in some immunocompromised patients (6-8). QFT calculated sensitivity is around 80% and its specificity near 97% (9) But the interpretation of both tests, TST and IGRAS, is dependent on the type of population being screened, on TB country burden and its vaccine politics with BCG. The chief limitation posed by the IGRAs is their cost, which is substantially higher than a TST. However, most studies suggest that IGRAs can be cost-effective.

In spite of advantages of IGRAS to detect LTI, up to now the introduction of IGRAS has not been generalized among Spanish hospitals. Studies to evaluate the usefulness of QFT in the screening of LTI have not been performed in our environment, neither in special populations, nor in TB contacts. On the other hand, health economic studies are recommended before introducing this new technique.

In order to assess the utility of QFT in LTI screening we developed the present study in our hospital, a tertiary health institution with a catchment population of

700,000 inhabitants of different economic status, including 10% of immigrants. Characteristics of this population can be representative of our country.

We wanted to know the discrepancies between QFT and TST in different situations, so we selected two opposite ones: prior to therapy with TNF α inhibitors in rheumatic patients (the best sensitivity is needed to detect all candidates to prophylaxis), and in close contacts with an active case of TB (the best specificity is required to avoid unnecessary prophylaxis). We evaluated the cost-effectiveness of different TB-screening strategies of LTI extrapolating the results from our cohort of patients.

Study 1: Usefulness of QFT for screening of latent tuberculosis infection in rheumatic patients

Objectives

- a) Making clear the discrepancies between QFT and PPD (TST) in patients without treatment; 2) On DMARD treatment (disease-modifying antirheumatic drug); 3) On biologic treatment.
- b) Estimating the cost-effectiveness of two feasible strategies to perform the screening for LTI in rheumatic patients: QFT before or after PPD (sequential) or at the same time (simultaneous)
- c) To know what therapeutic phase is the optimal moment to perform LTI screening.

Patients and Methods: From March 2011, adult patients with inflammatory arthritis were derived from the clinic for enrollment. A treatment with more

than 10 mg/d of Prednisone and active tuberculosis were exclusion criteria. All selected patients were studied with X-ray (informed by an expert radiologist), QFT (blood samples were collected by venipuncture prior to PPD and processed under manufacturer instructions [Cellestis®] in the laboratory of Mycobacteria) and PPD (intra-dermal injection of 0.1 mL of the PPD RT23 into the anterior surface of the forearm). Reactions were evaluated 48 to 72 hours after the injection by two expert readers. A TST positive result was defined as an induration ≥ 5 mm. Structured interview was performed in order to collect epidemiological and clinical factors. Every patient was invited to repeat the study when proceeding to the next therapeutic phase.

For cost-effectiveness study we considered the current prices of Comunidad de Madrid .

Data analysis: To identify risks, and associations with epidemiologic and clinical factors the proportions of positive test results were compared using the Chi-square test. Quantitative variables were compared by Student-T. The agreement between TST and QFT was assessed calculating Kappa index. Concordance was assessed by the calculation of a kappa statistic and discordance by McNemar's test for matched data with two tails (11). Agreement between the tests was classified into categories according to Kappa coefficient: poor (if <0.20), fair ($0.21-0.40$), moderate ($0.41- 0.60$), good ($0.61-0.80$), and very good ($0.81-1.00$) (10). $P < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analysis was performed with SPSS statisitcs pack 22.0.

Results: From March 2011 to June 2014, 202/214 were enrolled in the study, 134 presented peripheral arthritis (PA: Rheumatoid, Psoriatic...), 49 central arthritis (AS: Anquilosing spondylitis, psoriatic...) and 19 were classified as "other connective tissue disorders" (OC). Populations in the three groups were comparable according to TB epidemiological indicators (born in a high TB prevalence country, employees with exposure to TB cases), and presence of typical radiologic image of old healed TB.

Overall, PPD and QFT were in agreement in 77%, (37 PPD+/QFT+, 118 PPD-/QFT-) The global index of agreement was moderate (kappa: 0.460) and slightly increased with the evolution to the next phases (1: kappa 0.331, 2: kappa 0.38, KAPPA 0.419). Level of agreement was stable among three types of rheumatic disorders (PA: KAPPA 0.460, AS: KAPPA 0.459, OC: KAPPA 0.477). The most frequent discrepancy, PPD+/QFT- (39 patients, 19%) was only statistically associated to prior BCG vaccine ($p < 0.001$) even in patients with TB epidemiological indicators. Discrepancy QFT+/PPD- was unusual (8 patients, 4%) but found in every therapeutic phases, mainly in phase 1. It was associated to a shorter length of rheumatic disease ($p = 0.04$) and typical lesions of old TB in thorax X-ray ($p < 0.001$).

The variability of the results with the change of therapeutic phases occurred in a small amount of patients (11/86) and could not be interpreted because all but one happened without a new exposure to TB and new IPT was not indicated.

During the study period, 57 prophylaxis of tuberculosis with isoniazide (IPT) were instituted, and toxicity developed in 6 patients. Risk factors for toxicity were being a foreign citizen and a longer length of rheumatic disease.

Considering the cost of the tests (65 €/ QFT+17.5 €/ PPD), the number of visits needed, the cost of IPT monitored by the specialist doctor (429 €) and the number of TB prevented cases/100 patients (20/40), we concluded that the increased cost to perform QFT and PPD at the same time is cost-effective to detect LTI in every phase of the disease and in every type of rheumatic patient, with a minimal increase in number of visits (1 vs 2,5 visits needed in a sequential strategy).

Discussion study 1

The practice of systematic screening, both for tuberculosis infection and disease prior to the start of biological therapy, has led to a lower incidence of TB in this population. The experience of the Spanish cohort of patients treated with biological agents (BIOBADASER) of the Spanish Rheumatology Society shows a reduction in TB cases since the implementation of the official recommendations in 2002 when compared with previous years (117 vs 522 cases/100 000 persons-year, respectively). Those recommendations were based on PPD as single immunologic test). Even when assuming the effectiveness of these measures, the incidence of TB in that patient collective continues to be almost five times higher than that of the general Spanish population (11).

Despite IGRAS have been recommended in many clinical guidelines of other countries, to our knowledge, there was no prospective study performed to

evaluate the usefulness of IGRA introduction, according to the kind of rheumatic patient and the therapeutic phase of the disease.

Our study data support that the routine introduction of QFT simultaneous to PPD for detecting ILT is effective to detect the higher number of candidates to IPT in every phase of disease. We think this strategy of screening contributes to reach an incidence 0 of TB in this group of population.

Study 2: Usefulness of QFT for screening of latent tuberculosis infection in TB contacts.

Objectives:

- a) Making clear the discrepancies between QFT and PPD (TST) in subjects who are in contact with patients diagnosed with Tuberculosis.
- b) Estimating the cost-effectiveness of two feasible strategies to perform the screening for ILT in TB contacts: QFT before or after PPD (sequential) or at the same time (simultaneous)
- c) To investigate the impact of transmission factors of TB (epidemiological, intensity of exposure, characteristics of exposed subject and microbiology of sample of index patients) on the agreement between PPD and QFT.

Subjects and methods: From January 2011 until June 2013, QFT only was performed in PPD + TB contacts (study 2 a). After that, all contacts were tested with PPD and QFT techniques (study 2-b). All patients included in both studies were studied with X-ray (See techniques, economic data, and statistical analysis in methods of Study 1). Structured interview was performed in order to collect

epidemiological and clinical factors of the exposures. Data of a sample of index patients were collected from the Microbiology lab base. Patients were studied in week 0 after index TB case diagnosis and 8 weeks after if the first results were negative (window phase).

Results: Until June 2015, 223 \geq 14 y TB contacts of 58 index patients were enrolled in the study (55 in study 2a, and 168 in study 2b). Among 223 contacts, we detected two cases of active TB in household Spanish contacts. TB epidemiological indicators were positive in 105 subjects (47%), 67 of them came from a country with a high burden of TB; 24 were older than 65 years old, and 14 risk TB workers. There were 11 immunocompromised (2 cirrhotic, 1 HIV+, 1 DM resistant to insulin, 2 in HD, 2 on biologic treatment and 4 with oncologic diseases). The percentage of prior BCG vaccination was 17%.

In both studies QFT + was associated to Rx criteria of old healed TB and not to being vaccinated, intensity of exposure or delay of diagnosis of the index patient. But only study 2b was acceptable to assess the level of agreement between both tests. Agreement was observed in 94/168 TB contacts (56%); 37 PPD+/QFT+ (22%) and 57 (PPD-/QFT-, 34%). Global agreement was fair (kappa: 0.221), but improved in non vaccinated population (kappa: 0.364), and with a delay of TB diagnosis in index patient longer than 8 weeks (kappa: 0.500). PPD+/QFT- discrepancy was the most usual, and the main association was with prior BCG ($p=0.05$), but also was associated to sputum as the diagnostic sample of TB ($p=0.001$) and to a positive bacilloscopy ($p=0.038$). QFT+/PPD- discrepancy was rare, it was only observed in 4 patients: one of

them was the youngest of the cohort, a 14 y child who attended a school where several TB cases were detected. Another two were >70 y males with local tumors and a 30 years old female with prior incompletely treated TB disease.

In both studies 1 and 2, testing with QFT allowed to avoid probably useless IPT in vaccinated patients (19 and 21 respectively). Isoniazide toxicity was observed in 3/39 patients (7.7%). According to the cost of the tests, the number of IPT followed in primary health care setting in this case (171 € per IPT) and the number of TB prevented cases/100 contacts (5/30 exposed), performing QFT and PPD is the most cost/effective strategy to detect a higher number of real candidates to PTI.

Discussion study 2

With the results of our study we can assert the complementarity of both tests, PPD and QFT, for screening TB contacts. Even in PPD false positive due to prior BCG, this technique remains useful because it is associated to microbiologic aspects of TB transmission such as the type of diagnostic sample and positivity of smear, even when QFT is negative. On the contrary, QFT was associated to closeness of exposure, and to length of delay of diagnosis. There are some published studies with opposite results like a Swiss one by Janssens, with a big participation of immigrants (12, 13).

In addition, negativity of QFT is linked to vaccination and is a useful tool to reveal BCG effect on PPD. And the most important aspect of QFT is the ability of being the only positive immunologic test in some special subjects with a low level of immunocompromise due to comorbidity or age.

Conclusions

- The proportion of PPD/QFT concordancy in the population with inflammatory arthritis assisted in a third level hospital was 77%, with a moderate level of agreement (Kappa: 0.460). This level remained stable even when patients changed of therapeutic phase. Significant differences due to the kind of rheumatic disease were not observed.
- The main cause of discrepancy between PPD and QFT (PPD+/QFT-, 19%) was prior BCG. Another discrepancy, PPD-/QFT+, was unusual (8/202, 4%), and it mainly occurred in patients without specific treatment and with a shorter length of disease (p: 0.04) and was associated to X-ray lesions of old healed TB.
- According with our results, there is not an ideal therapeutic phase for LTI screening in rheumatic patients when PPD and QFT are used.
- Isoniazide related toxicity increases with the length of rheumatic disease and when the patient is under biologic treatment.
- The proportion of PPD/QFT concordancy in the population of 168 contacts of patients diagnosed of tuberculosis at the same hospital was

56%, with a fair level of agreement (Kappa: 0.221). This level increased in non vaccinated patients, in household contacts, and when the diagnosis is delay.

- The main cause of PPD+/QFT- discrepancy was prior BCG in this population. But this discrepancy was also associated with microbiological transmission factors. PPD-/QFT+ discrepancy only occurred in 4 patients without known immunocompromise.
- In both populations, rheumatic patients TB contacts, performance of PPD and QFT at the same time was a cost-effective strategy to detect the highest number of candidates to IPT with a lowest number of visits and to avoid unnecessary treatments in TB contacts.

Resumen

Utilidad del test de IGRA (Quantiferón TB gold) en un hospital general

Introducción

La tuberculosis (TB) constituye un problema de salud mundial de primer orden. La OMS en su informe de 2013 estimaba que cada año aparecen 9 millones de nuevas infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) y que se producen 1,5 millones de muertes debido a esta enfermedad (1). La prevalencia de TB en España asciende a 11,88 casos /100.000 habitantes (1). En muchas personas expuestas a MTBC, su sistema inmune contiene la infección, pero los bacilos permanecen viables en el interior de los macrófagos. A esta situación se la conoce por infección tuberculosa latente (ITL). A lo largo de la vida del individuo, la infección tuberculosa puede reactivarse y pasar enfermedad activa por proliferación del MTBC en los tejidos y diseminación al resto del organismo. Se calcula que la probabilidad de reactivación de ITL en los sujetos inmunocompetentes es más alta durante los 2 años posteriores a la primoinfección (10%). Pero este porcentaje se incrementa de forma exponencial en los pacientes inmunodeprimidos, como se ha demostrado ampliamente en los infectados por el VIH, y en los pacientes tratados con fármacos anti-TNF alfa (2).

Posiblemente, un tercio de la población mundial presente una infección tuberculosa latente que resulta ser el principal reservorio a partir del cual emergen los nuevos casos, e impide la erradicación de la TB. El tratamiento de

la ITL ha demostrado ser una herramienta útil para romper la cadena de transmisión de la enfermedad, pero su diagnóstico es complicado porque no descansa sobre una prueba que constituya el patrón oro. Desde hace un siglo, el test cutáneo de tuberculina (Mantoux o PPD) ha sido la única opción diagnóstica de ILT. Esta prueba se basa en la hipersensibilidad retardada a la inoculación intradérmica al PPD (purified protein derivative) de una proteína purificada que lleva una mezcla de antígenos de MTBC (3). Esta prueba, cuya utilidad se demuestra por su perdurabilidad en el tiempo, no está exenta de limitaciones. Requiere que el paciente vuelva a la lectura en un tiempo determinado (48-72 horas) y su medida es subjetiva y no reproducible. Además la especificidad (alrededor del 66%) del PPD disminuye en los pacientes previamente vacunados contra la TB con BCG (Bacille Calmette Guerin) y con la exposición a micobacterias atípicas. La sensibilidad del PPD, cercana al 70%, se reduce drásticamente en los pacientes inmunodeprimidos (4,5).

A principios del presente siglo, aparecen nuevas técnicas para reemplazar al TST, se basan en la secreción de interferón-gamma por los macrófagos con la exposición in vitro a antígenos "específicos" de MTBC (Interferon-gamma release assays-IGRAS). Actualmente, tenemos 2 tests de IGRA disponibles en España para el diagnóstico de ITL, Quantiferon TB gold in tube (QFT) y TSPOT.TB (ELISPOT). Estas técnicas tienen como principales ventajas frente al PPD, no precisar de nuevas visitas para conocer el resultado y, ser reproducibles y susceptibles de control de calidad.. En cuanto a su validez, han demostrado tener mayor sensibilidad que el PPD para detectar ILT (alrededor del 80%), positivizarse en un mayor número de pacientes inmunodeprimidos y

sobre todo tener una especificidad francamente superior al PPD (cercana al 97%), pues no se alteran por la BCG ni por la infección por la mayoría de micobacterias atípicas.

A pesar de los posibles beneficios que ofrecen los IGRAS para el despistaje de ILT, su utilización no se ha generalizado todavía en los hospitales españoles, ni se han incorporado a los protocolos de contactos por los Servicios de Salud Pública. Entre los posibles motivos se encuentra su coste elevado y la falta de estudios de concordancia con el PPD y de coste-eficacia que evalúen la introducción de los IGRAS en nuestro medio y en distintas poblaciones.

Para conocer la utilidad del test de IGRA, Quantiferon TB gold in tube (QFT) realizamos el presente trabajo en nuestro hospital, una institución de nivel terciario que atiende a 700.000 habitantes. Esta población puede ser representativa de la española, pues incluye colectivos de diferentes condiciones socio-económicas y está compuesta por inmigrantes en un 10%.

Nosotros queremos conocer las discrepancias existentes entre el QFT y el PPD en diferentes contextos, por lo que elegimos 2 poblaciones diferentes: 1- pacientes con artritis inflamatorias candidatos a tratamiento con fármacos biológicos (en los que se requiere la sensibilidad más alta para detectar el mayor número de candidatos a profilaxis); 2- Individuos en contacto con casos de tuberculosis (en los que se precisa la especificidad más alta para evitar posibles profilaxis innecesarias).

Estudio 1. Utilidad del QFT para despistaje de tuberculosis latente en pacientes reumatológicos.

Objetivos:

- a) Describir las discrepancias entre PPD y QFT en pacientes en 3 fases distintas de tratamiento: 1- sin tratamiento, 2- en tratamiento con fármacos moduladores de la enfermedad, 3- en terapia con fármacos biológicos.
- b) Calcular el coste-efectividad de 2 posibles estrategias para despistaje de ITL en pacientes reumatológicos: QFT antes o después de PPD (secuencial) vs QFT y PPD a la vez (simultánea).
- c) Conocer la fase terapéutica óptima para realizar el despistaje de ILT.

Materiales y Métodos.

Desde Marzo/2011, los pacientes adultos que acudían a la consulta de Reumatología con una artritis inflamatoria se derivaron a Microbiología para valorar su inclusión en el estudio. Se excluyeron los pacientes en corticoterapia >10 mg de prednisona y a los que presentaran criterios de tuberculosis activa. Todos los pacientes incluidos, fueron evaluados con entrevista estructurada para recoger las variables socio-demográficas y clínicas. Posteriormente fueron estudiados con Rx. Tórax (que valoraba un radiólogo de tórax experto), extracción de sangre para QFT (según recomendaciones del fabricante, Cellestis) previa a inyección subcutánea del PPD (0,1 ml de PPD RT.23). Una induración >5 mm del PPD se consideró positiva, en caso de ser negativo, la prueba se repitió a los 10 días (efecto booster). Este despistaje se ofreció a todos los pacientes cuando cambiaban de fase. Para el estudio económico se consideraron los precios públicos del catálogo de la Comunidad de Madrid.

Análisis estadístico: La independencia de la asociación entre variables cualitativas se calculó con la prueba de Chi-cuadrado con distribución asintótica

y dos colas. Para las variables cualitativas se utilizó la T-Student. La concordancia se calculó mediante el índice kappa de Cohen, y se definió como pobre: 0,001-0,2; baja: 0,2-0,40; moderada: 0,41-0,6; buena: 0,6-0,8; y muy buena >0,8.

$P < 0,05$ se consideró significativa. Para los cálculos estadísticos se utilizó el paquete SPSS22.0

Resultados: Entre Marzo de 2011 y Junio 2014, 202/2014 pacientes cumplieron los criterios de inclusión: 134 diagnosticados de artritis periféricas (AP: artritis reumatoide, artritis psoriásica, etc); 49 artritis centrales (AC: espondilitis anquilopoyética, psoriásica, etc); 19 otras conectivopatías (OC: lupus, S. Behcet...). Las poblaciones de los 3 grupos de artritis inflamatorias fueron comparables en cuanto a los indicadores epidemiológicos de TB (proceder de un país con alta prevalencia de TB, tener un trabajo de alto riesgo de exposición a TB) y a la presencia de lesiones típicas de infección TB antigua).

El nivel de acuerdo entre QFT y PPD fue 77% (37 PPD+/QFT+, 118 PPD-/QFT-) con un nivel de concordancia moderado (kappa: 0,460) que ligeramente ascendía con el cambio de fases (1: kappa: 0,331; 2: kappa: 0,38; y 3: kappa: 0,419). El nivel de acuerdo fue similar en los 3 grupos de enfermedades reumáticas (AP: kappa: 0,460; AC: kappa: 0,459; y OC: kappa: 0,477). La discrepancia que apareció con más frecuencia fue PPD-/QFT- (39 pacientes, 19%) y solamente se asoció a la vacunación previa con BCG ($p < 0,001$) incluso en los pacientes con indicadores epidemiológicos de TB positivo. La discrepancia QFT+/PPD- fue infrecuente (8 pacientes, 4%) pero se encontró en todas las fases terapéuticas aunque en la primera fase con mayor frecuencia.

Esta discrepancia se asoció a una duración más corta de la enfermedad reumática de base ($p=0,04$) y a las lesiones típicas de antigua infección tuberculosa en la radiografía de tórax ($p<0,001$).

La variación de los resultados con el cambio de fase terapéutica ocurrió en pocos pacientes (11/86) y no pudo ser interpretada porque todas menos una ocurrieron sin una nueva exposición a tuberculosis y no precisaron profilaxis.

Durante el periodo de estudio 57 pacientes cumplieron el tratamiento profiláctico con isoniazida y 6 de ellos desarrollaron toxicidad. Los factores de riesgo para la toxicidad fueron ser extranjeros y tener una enfermedad reumatológica más prolongada.

Considerando el coste de los tests (65 €/QFT +17,5 €/PPD) el número de visitas necesarias y el coste de la monitorización de las profilaxis por el especialista (429 €) y el número de posibles casos de tuberculosis prevenidos (20/40) concluimos que el incremento del coste de la estrategia simultánea de realizar QFT y PPD es coste-efectiva para detectar ITL en todas las fases terapéuticas y todos los tipos de pacientes reumatológicos con un mínimo de visitas (1 vs 2,5 visitas de la estrategia secuencial).

Discusión del estudio 1

El despistaje sistemático de la ITL y de la enfermedad tuberculosa antes de comenzar con la terapia biológica ha logrado reducir la incidencia de tuberculosis en los pacientes reumatológicos. En la cohorte española de pacientes tratados con agentes biológicos (BIOBADASER) demostró una reducción de los casos de tuberculosis a partir de las recomendaciones del 2002 comparado con los años previos, 117 vs 522 casos/100.000 personas-año,

respectivamente. Estas recomendaciones sólo incluyen el PPD como único test inmunológico de ITL. A pesar de la efectividad de estas medidas la incidencia de tuberculosis, en este grupo de pacientes, continúa siendo casi 5 veces más alta que el de la población general.

A pesar de que los IGRAS se recomiendan en muchas guías clínicas de otros países para el screening de ITL, nosotros no encontramos ningún estudio prospectivo que evalúe la utilidad de la introducción de los IGRAS en relación con el tipo de paciente reumatológico y la fase terapéutica de la enfermedad.

Nuestros datos apoyan que la introducción rutinaria del QFT para testar de forma simultánea con el PPD es efectiva para detectar el mayor número de candidatos a IPT en cada fase de la enfermedad. Pensamos que esta estrategia de despistaje contribuye a lograr incidencia 0 de tuberculosis en este colectivo.

Estudio 2: Utilidad de QFT en el estudio de contactos con casos de tuberculosis.

Objetivos.

- a. Describir las discrepancias entre QFT y PPD en individuos que han estado en contacto con pacientes diagnosticados de tuberculosis.
- b. Calcular el coste-efectividad de dos posibles estrategias para realizar el despistaje de infección tuberculosa en contactos de TB: QFT antes o después de PPD secuencial o al mismo tiempo (simultánea).
- c. Investigar el impacto de los factores de transmisión de TB (epidemiológicos, intensidad de la exposición, características del sujeto expuesto y microbiología del paciente índice) sobre la concordancia entre QFT y PPD.

Sujetos y métodos.

Desde enero de 2011 hasta junio de 2013, QFT sólo se realizó en los contactos PPD+ (estudio 2a). Posteriormente todos los contactos fueron estudiados con ambas técnicas PPD y QFT (estudio 2b). A todos los pacientes incluidos en ambos estudios se les realizó radiografía de tórax y entrevista estructurada para recoger los factores epidemiológicos y clínicos. Además de la realización de ambas técnicas (ver detalles en materiales y métodos en el estudio 1). Los datos microbiológicos se recogieron de la base de datos del laboratorio. Todos los contactos fueron estudiados en semana 0 después del diagnóstico de tuberculosis del paciente índice y en semana 8 si los primeros resultados fueron negativos (fase ventana).

Resultados.

Hasta junio de 2015, 223 contactos mayores de 14 años de 58 pacientes índice fueron reclutados para el estudio (55 en el estudio 2a y 168 en el estudio 2b). De los 223 contactos estudiados encontramos 2 nuevos casos de tuberculosis activa ambos eran convivientes y españoles. Los indicadores epidemiológicos positivos de TB aparecieron en 105 sujetos (47%) de los cuales 67 eran procedentes de países de alta incidencia de TB; 24 eran mayores de 65 años y 14 trabajadores de riesgo. Entraron en el estudio 11 pacientes con algún grado de inmunodepresión (2 cirróticos, 1 VIH+, 1 diabético mal controlado, 2 pacientes en programa de hemodiálisis, 2 en tratamiento biológico y 4 con una enfermedad oncológica). El porcentaje de vacunados con BCG fue 17%.

En ambos estudios la positividad del QFT se asoció a las lesiones radiológicas de infección TB antigua, a la intensidad de la exposición y al retraso diagnóstico del paciente índice. Pero sólo el estudio 2b fue adecuado para conocer el nivel de acuerdo entre ambos tests. La concordancia de las pruebas se observó en 94/168 contactos (56%), 37 PPD+/QFT+ (22%) y 57 PPD-/QFT- (34%). El nivel global de acuerdo fue bajo (kappa: 0,221) pero mejoraba en la población no vacunada (kappa: 0,364) y con el retraso diagnóstico mayor de 8 semanas del paciente índice (kappa: 0,500). La discrepancia PPD+/QFT- fue la más frecuente y se asoció principalmente con el antecedente de vacunación con BCG ($p=0,05$) sin embargo también se relacionó con el esputo como muestra diagnóstica ($p=0,001$) y con la baciloscopia positiva ($p=0,038$). La discrepancia PPD-/ QFT+ fue rara y solo se observó en 4 pacientes, uno de ellos fue el contacto más joven de la cohorte, un varón de 14 años que acudía a una escuela donde se habían detectado varios casos de tuberculosis. Otros 2 fueron varones mayores de 70 años con enfermedad tumoral localizada y la otra paciente era una mujer de 30 años con antecedentes de tratamiento incompleto de tuberculosis.

Discusión del estudio 2.

Con los resultados de nuestro estudio podemos afirmar que ambas pruebas se muestran complementarias en el despistaje de contactos. Aunque el PPD pueda dar falsos positivos con la vacunación, esta técnica continúa siendo útil porque se asocia a los factores microbiológicos de la transmisión como son la muestra diagnóstica y la baciloscopia positiva. Mientras, QFT se asocia a la intensidad de

la exposición y al retraso diagnóstico. Existen en la literatura publicaciones con resultados opuestos al nuestro como el de la cohorte suiza de Janssens en la que existía un alta participación de inmigrantes (12,13).

Además, la negatividad del QFT se correlaciona con el antecedente de BCG resultando una herramienta útil para revelar el impacto de la vacunación sobre el PPD. Y el aspecto más importante del QFT resultó ser la capacidad de positivizarse en algunos sujetos especiales con un bajo nivel de inmunodepresión debido a la comorbilidad o a la edad.

Conclusiones

- La proporción de PPD/QFT concordantes en la población de pacientes con artritis inflamatorias fue un 77% con un nivel moderado de acuerdo (kappa: 0,460). Este nivel se mantuvo estable aunque el paciente cambiara de fase terapéutica. No se encontraron diferencias debido al tipo de enfermedad reumatológica.
- La principal causa de discrepancia PPD/QFT (PPD+/QFT-, 19%) fue el antecedente de vacunación BCG. La otra discrepancia, PPD-/QFT+, fue infrecuente (8/202, 4%) y apareció principalmente cuando los pacientes se encontraban sin tratamiento específico y con un diagnóstico más reciente de enfermedad reumatológica ($p=0,04$). Esta discrepancia se asoció únicamente a las lesiones radiológicas sugerentes de antigua infección TB.
- De acuerdo con nuestros resultados no existe una fase terapéutica ideal para realizar el despistaje de ILT cuando se usan ambas técnicas.

- La toxicidad asociada a la isoniazida se relacionó con una enfermedad reumatológica más prolongada y con estar en tratamiento con fármacos biológicos.
- La proporción de concordancia de PPD/QFT en 168 contactos de pacientes diagnosticados de tuberculosis en el mismo hospital fue 56% con un bajo nivel de acuerdo entre ambas pruebas (kappa: 0,221). Este nivel se incrementa en la población no vacunada con BCG en los contactos domiciliarios y con el retraso diagnóstico.
- La causa principal de discrepancia PPD+/QFT- fue el antecedente de vacunación con BCG pero esta discrepancia también se asoció con factores microbiológicos para la transmisión. PPD-/QFT+ sólo ocurrió en 4 pacientes sin inmunodepresión previamente conocida.
- En ambas poblaciones pacientes reumatológicos y contactos TB la realización del PPD y del QFT en el mismo momento fue una estrategia coste-efectiva para detectar el mayor número de candidatos a profilaxis con menor número de visitas y para evitar tratamientos innecesarios con isoniazida en los contactos.

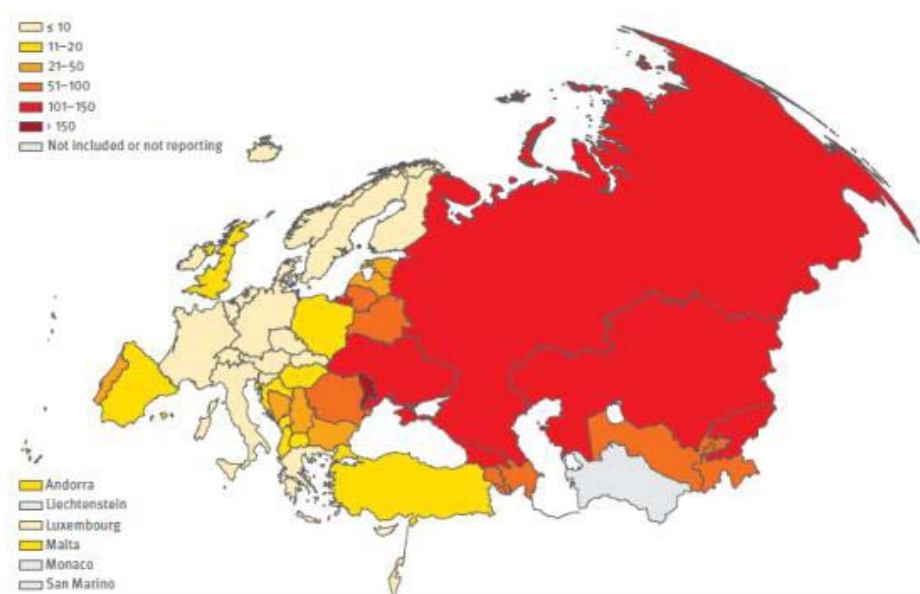
Introducción General

Importancia de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) es la primera causa mundial de muerte por un agente infeccioso. A pesar de los esfuerzos por erradicar la TB, se estima que cada año aparecen 9 millones de nuevas infecciones y se producen 1,5 millones de muertes por esta enfermedad (1).

La TB está presente en todas las regiones del mundo, pero su incidencia se correlaciona generalmente y de forma inversa con el nivel de renta de cada país (14). La incidencia de TB en Europa se muestra en la figura 1.

Figura 1. Tasas de notificación de tuberculosis en los países de la Región Europea de la OMS, 2012.



Fuente: ECDC/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm, ECDC 2014

En España la tasa de tuberculosis ha descendido claramente en la última década, situándose en 11,88 casos por 100.000 habitantes a finales del 2013

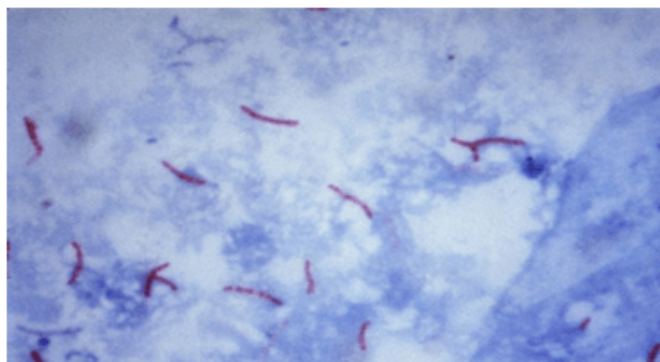
(15). Esta cifra nos incluye en el grupo de países con baja carga de TB, pero es una de la más alta de los países desarrollados (1).

Etiopatogenia de la tuberculosis

El agente causal de la tuberculosis pertenece al género *Mycobacterium*. Es un bacilo fino, inmóvil, no esporulado y positivo a la tinción Gram. El género *mycobacterium* comprende más de 100 especies (micobacterias), pero las especies productoras de la tuberculosis son *M. tuberculosis*, *M.bovis* y *M. africanum*.

Las micobacterias son microorganismos aerobios estrictos que poseen una pared celular gruesa y con un elevado contenido lipídico que le confiere una escasa permeabilidad y la característica ácido-alcohol resistencia con determinadas tinciones para su visualización (figura 2).

Figura 2. Tinción de Ziehl Nielssen: Bacilos ácido-alcohol resistentes



Los bacilos tuberculosos se pueden inhalar en partículas infecciosas y quedarse atrapados en las secreciones mucosas del huésped sin dejar huella, o bien pasar de la tráquea a los bronquios y al alveolo. Aunque sean fagocitados por los macrófagos pulmonares, pueden sobrevivir en su interior, multiplicarse y

destruir la célula, diseminándose por vía linfática o por la sangre al resto del organismo (16). Los bacilos anidan especialmente en órganos con abundante sistema retículo-endotelial y bien oxigenados.

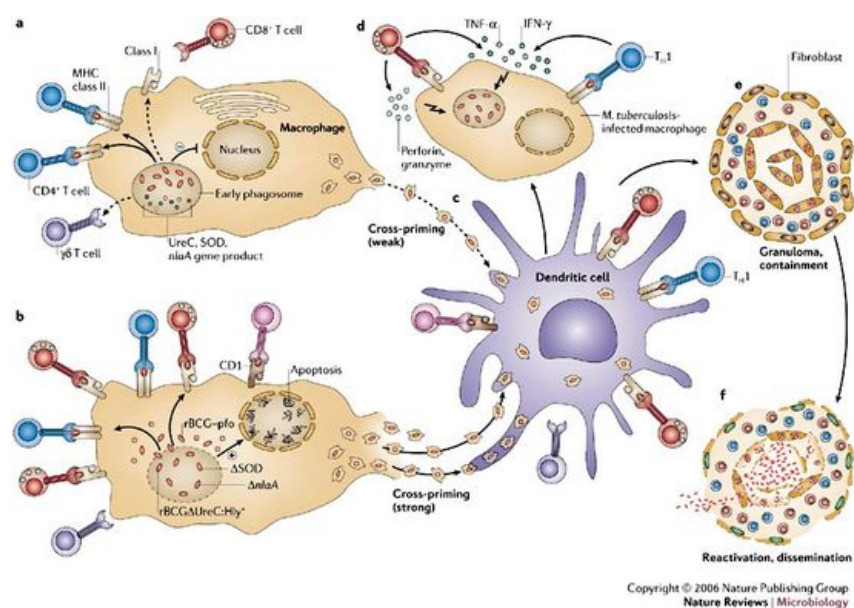
En un primer momento se constituye un foco inflamatorio, que al inicio de la enfermedad es inespecífico. Este fenómeno inicialmente intra-alveolar, se puede desarrollar en los ganglios linfáticos regionales y/o distantes y en otros órganos de la economía. En cualquiera de los lugares mencionados, con la fagocitosis de los bacilos por los macrófagos, se desencadena una respuesta inmunocelular.

Respuesta inmunitaria a la tuberculosis (figura 3)

Los bacilos tuberculosos que llegan al alveolo serán fagocitados por los macrófagos como expresión de la inmunidad innata. Durante la fagocitosis, la micobacteria es incluida en un fagosoma y destruida por enzimas lisosomales. Algunos de sus antígenos (Ags) son procesados y presentados a linfocitos T CD4⁺ (MCH II) y CD8⁺ (MCH I), por lo que los macrófagos (MA) además de ser células efectoras funcionan como células presentadoras de antígenos (APC) y pueden definir el curso de la respuesta de inmunidad adaptativa (Th1 o Th2). Esta transición se basa en el reconocimiento específico entre diferentes células y la secreción de factores solubles como las citocinas y quimiocinas (17). La respuesta de inmunidad adaptativa es específica y su desarrollo depende en gran medida de la eficiencia de la respuesta de inmunidad innata, ya que si los MA no son capaces de controlar la infección se favorece una respuesta inmunitaria humoral (Th2), que no es protectora en TBC (18). Se necesita una

inmunidad celular robusta que se genera cuando los linfocitos T CD4⁺ son activados y empiezan a producir IFN γ , una citoquina de gran importancia por su capacidad de incrementar la función microbicida de los macrófagos (19). En este sentido, otra citoquina fundamental es la IL12, ya que induce la producción de IFN γ por los linfocitos T CD4⁺, CD8⁺ y las células NK, incrementa la proliferación de linfocitos T CD4⁺, y aumenta la citotoxicidad de los linfocitos CD8⁺ (20).

Figura 3. Inmunidad celular frente al *Mycobacterium tuberculosis*



En la TBC pulmonar humana existe una correlación entre la producción de IFN γ y las manifestaciones clínicas de la enfermedad; mientras más severa es la enfermedad, las células mononucleares de sangre periférica producen niveles

más bajos de IFN γ ; sin embargo a medida que avanza la quimioterapia, el gen de IFN γ empieza a expresarse nuevamente (21).

Otra citoquina esencial en la respuesta celular al *Mycobacterium tuberculosis* es el TNF α , que induce la formación del granuloma, que constituye un mecanismo de defensa para evitar la propagación de la infección. Además, el TNF α induce la expresión de factores quimiotácticos que reclutan células del sistema inmunológico al sitio de infección (22, 23).

Mecanismos de *Mycobacterium tuberculosis* involucrados en la persistencia y en la latencia

El daño causado por el bacilo tuberculoso al tejido del huésped resulta de la combinación del efecto de sustancias tóxicas y de una respuesta inmune inadecuada. *M. tuberculosis* posee varios mecanismos de virulencia que favorecen su patogenicidad y que pasamos a revisar brevemente.

1. La cápsula

La cápsula influye notablemente en la resistencia pasiva a los mecanismos de defensa del huésped. La cápsula separa a la micobacteria del contenido fagolisosomal, potencialmente tóxico, y tiene componentes con actividad inmunomoduladora. Entre sus sustancias tóxicas destaca la trehalosa 6,6´dimicolato, que se encuentra en las capas más profundas de la cápsula, por lo que su actividad tóxica solo podría ejercerse una vez que parte de las micobacterias infectantes hayan sido destruidas por el sistema inmune (24).

2. Inducción e inhibición de la apoptosis (25).

Las cepas virulentas inducen apoptosis, un proceso que conlleva a la secuestro y muerte de los bacilos intracelulares y que también actúa como un enlace entre la respuesta innata y la adaptativa. Sin embargo se ha encontrado que las cepas más patógenas poseen mecanismos que inhiben la apoptosis de los macrófagos y esto le confiere “ventajas” para persistir en el tejido y evadirse de los efectos bactericidas asociados a la apoptosis.

3. Disminución de las moléculas MHC II para prevenir la presentación de Ags. para poder persistir dentro de su nicho (26).

4. Competencia con el macrófago por la molécula de hierro: La micobacteria tiene un requerimiento obligado de Fe para sobrevivir, mientras que los MA requieren de hierro (Fe^{3+}) como cofactor en la inducción de mecanismos bactericidas, por ello se establece una competencia entre la célula del hospedador y la micobacteria, por la adquisición de esta molécula esencial.

Infección tuberculosa latente

Una persona presenta infección tuberculosa latente cuando la infección no progresa a enfermedad, pero tiene en su organismo bacilos tuberculosos vivos.

Existen individuos en los que la inmunidad específica es insuficiente para evitar el desarrollo de la enfermedad y entre un 10% a un 15% de ellos la desarrollarán a lo largo de su vida. Pero esta progresión se produce principalmente durante los dos años siguientes a la infección, entre el 50% y el 80 % de los casos de enfermedad tuberculosa van ocurrir en este periodo. En

la infancia, la enfermedad que se desarrolla dentro de los primeros cinco años tras la infección primaria se denomina tuberculosis primaria. Cuando la enfermedad se produce mucho tiempo después de la primoinfección se denomina tuberculosis posprimaria, secundaria o de tipo adulto. El declive del sistema inmunitario permite el desarrollo de los bacilos procedentes de la primoinfección (tuberculosis por reactivación endógena). También puede ocurrir que la persona reciba nuevas exposiciones abundantes, repetidas o de cepas de especial virulencia del bacilo (tuberculosis por reinfección exógena) (27).

Vacunación con BCG

La historia del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), comienza en 1908 cuando Albert Calmette y Camille Guérin iniciaron su trabajo a partir de una cepa virulenta de *Mycobacterium bovis* aislada de una vaca con mastitis tuberculosa. Esta cepa se cultivó en patata glicerizada y después de 13 años y 230 pases, había perdido su virulencia. El primer niño inmunizado con BCG se describió en julio de 1921, fue un recién nacido cuya abuela padecía TBC. Desde entonces se han administrado miles de millones de dosis en el mundo.

En modelos animales, la BCG protege contra la diseminación del microorganismo a partir del foco de infección; la eficacia de la vacuna puede depender del mecanismo de patogenicidad, ya sea la reactivación endógena o la reinfección exógena.

La BCG es más efectiva contra de la TBC miliar y meningitis tuberculosa, las cuáles son el resultado de la diseminación hematológica del organismo (28). La

influencia de la BCG sobre la reactivación de una infección latente por *M. tuberculosis* o sobre una reinfección puede ser escaso (28).

Transmisión de la tuberculosis

La transmisión de la tuberculosis se produce cuando una persona enferma elimina bacilos viables al aire por las secreciones respiratorias, esto puede ocurrir cuando tose, escupe o chilla (29). La tos puede generar 3000 gotitas infecciosas, hablar durante cinco minutos se asocia con igual cantidad, mientras que los estornudos producen una cantidad mucho mayor (24, 30). Una vez en el interior, las gotas de secreción pierden una parte de su contenido acuoso por evaporación y dejan un núcleo de 1-2 μm de diámetro con pocos bacilos tuberculosos. Estas pequeñas gotas infectantes pueden permanecer suspendidas en el aire durante períodos prolongados (30).

Para infectarse de la tuberculosis se requiere generalmente un contacto intenso y prolongado con un paciente bacilífero que expulse bacilos al exterior. En el contagio van a influir factores asociados al caso (paciente índice), asociados al tipo de contacto, y por último, a las características del sujeto expuesto.

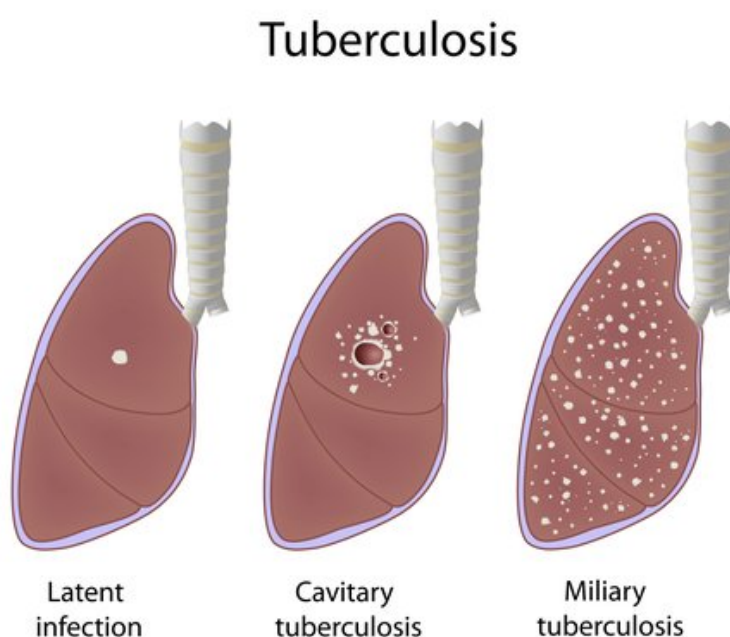
En cuanto a los factores del paciente índice asociados a la transmisión está la concentración de bacilos en el esputo, la intensidad y la frecuencia de la tos, y la existencia de cavitación pulmonar. En cuanto al tipo de contacto, el riesgo aumentará con el número de horas de convivencia, y con la frecuencia y la cercanía con la que se produce la relación. De esta forma, los convivientes con pacientes bacilíferos serán los de mayor riesgo, seguido por los contactos habituales. Los pacientes con TBC pulmonar cavitaria o de otro órgano del

sistema respiratorio, cuyo esputo posee bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) visibles con el microscopio (más de 104 BAAR/mL de esputo) son los principales transmisores de la infección, que puede llegar a contagiar hasta un 50% de sus contactos (5). Por el contrario, a los pacientes cuyo extendido de esputo es negativo, aunque tengan un cultivo positivo, se les atribuye una transmisión de *M. tuberculosis cercana* a 5% de sus contactos aproximadamente. Actualmente se considera que cada paciente tuberculoso infectante puede transmitir el agente causal a unos 20 contactos. El hacinamiento es uno de los factores más importantes en la transmisión de los bacilos tuberculosos. Se calcula que aproximadamente el 27% de los contactos que cohabitan con pacientes bacilíferos (extendido de esputo positivo) contraen la infección (24, 30).

Excepto en la primera infancia y en los pacientes inmunodeprimidos, en los que directamente se puede producir la enfermedad, la primoinfección tuberculosa suele pasar inadvertida (31). Como ya hemos comentado, si la integridad de la respuesta inmunitaria se pierde en algún momento de la vida con motivo de tratamientos inmunodepresores, una enfermedad debilitante o la misma inmunosenescencia propia del envejecimiento actual de la población, los bacilos tuberculosos pueden iniciar un crecimiento exponencial y producir la enfermedad mientras se crea un microambiente favorecedor a su transmisión (32). La destrucción progresiva de los tejidos va creando cavidades que pueden abrirse a la vía aérea, eliminándose de forma intermitente bacilos al exterior (figura 4).

En nuestro entorno, como país de baja prevalencia, muchos casos de TB activa son el resultado de la reactivación de una infección latente (31). La identificación y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL), constituye la principal estrategia para el control de la enfermedad (33). Sin embargo todavía no tenemos una prueba que constituya el “GOLD-estándar” para el diagnóstico de ITL.

Figura 4. Evolución de la infección tuberculosa



Diagnóstico tradicional de la tuberculosis latente

Durante cerca de 100 años, el test cutáneo con tuberculina (tuberculine skin test-TST) ha sido la primera herramienta para identificar a los individuos con ITL (34). Esta técnica estudia la hipersensibilidad retardada a la inyección intradérmica de PPD (Purified Protein Derivative), una mezcla relativamente

cruda de antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. El resultado de este test, también conocido como prueba de Mantoux, (apellido del doctor que desarrolló la técnica en 1908, figura 5) se mide en milímetros de induración cutánea a las 48-72 horas de la administración.

El TST, también conocido como prueba del PPD, aunque es una herramienta útil, tiene muchas limitaciones. Su principal problema es su baja especificidad, que incluye falsos positivos en personas vacunadas con BCG (Bacille Calmette Guerin) (35), en pacientes infectados por micobacterias no tuberculosas y en la población con PPD positivo previo (36). Otra limitación importante del PPD, es su baja sensibilidad para detectar ITL en pacientes con disminución de la inmunidad celular de causa farmacológica, o por cualquier enfermedad que disminuya la actividad de los linfocitos T (37-39). Por este motivo, podemos encontrar en las guías una significación distinta del diámetro de induración requerido para considerar el test positivo en base a diversos factores (40). En personas no vacunadas y en los inmunodeprimidos se considera positiva una induración ≥ 5 mm. También puede darse como positivo un diámetro ≥ 5 mm en los contactos domiciliarios o habituales de pacientes bacilíferos, mientras que en las personas vacunadas se requiere un diámetro > 15 mm para considerar que no se trata de un falso positivo (41-43). Esta diversidad de medidas puede crear cierta confusión entre los profesionales sanitarios.

Otro problema importante del Mantoux (PPD), es la subjetividad de la medición, especialmente por el personal no entrenado, algo cada vez más frecuente en los países con baja incidencia de tuberculosis (44, 45).

Figura 5. Dr. Charles Mantoux (1877-1947)



El tratamiento de la infección tuberculosa latente se basa fundamentalmente en la administración de isoniazida durante 9 meses (46), lo que requiere un alto nivel de adherencia al tratamiento en personas que se encuentran asintomáticas (47, 48) además de controles analíticos repetidos para detectar la hepatotoxicidad asociada a este fármaco (49). Basándonos en la positividad del PPD, la cantidad de tratamientos profilácticos podría ser extremadamente alta en la población inmunocompetente mientras que demasiado baja en el paciente inmunodeprimido (50, 51).

Nuevos métodos diagnósticos

Intentando superar las limitaciones del TST, se han desarrollado nuevos test que miden la liberación de IFN-gamma (Interferon gamma release assays-IGRAs) por los monocitos en respuesta a antígenos prácticamente específicos de *Mycobacterium tuberculosis* y que están ausentes de la BCG: ESAT-6 and

CFP-10(5). Hasta la fecha se han desarrollado 2 tipos de IGRAS, uno que mide la liberación del IFN y después de cultivar la sangre completa con los antígenos durante 18-24 horas, Quantiferón-TB Gold (Cellestis, Carnegie, Australia) y otro que cuantifica el IFN-gamma tras cultivar solo la fracción leucocitaria de la sangre, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom) (52, 53). Estas pruebas han ganado aceptación en los últimos años para reemplazar al TST en los países con baja carga de TB, por su mejor correlación con la exposición a *M. tuberculosis* y su mayor especificidad en la población vacunada con BCG, particularmente en los individuos que fueron vacunados después de la infancia (54).

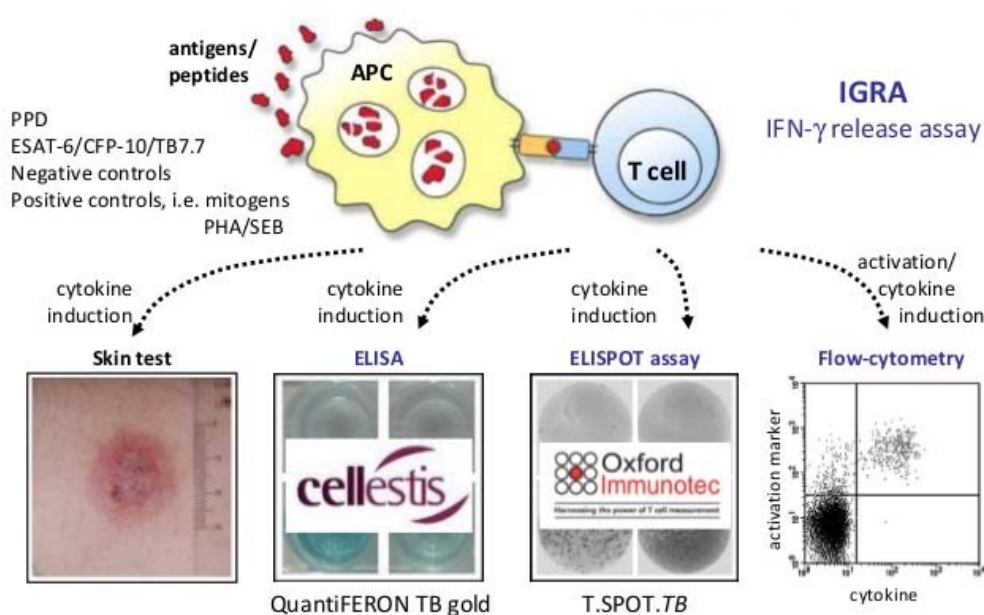
Parece que un resultado positivo de un test de IGRA refleja la existencia de una infección tuberculosa dormida con bacilos todavía viables (55). Los IGRAS medirían la respuesta de la célula T efectora, mientras el PPD necesita tanto las células T efectoras como las células T de memoria (56). Después de 24 h de incubación, sólo las células T efectoras tendrían tiempo suficiente para producir interferon γ , mientras que las de células T de memoria necesitan aproximadamente 72 h (56, 57). Sin embargo en opinión de algunos, tanto los IGRAs como el PPD sólo significan una reacción adaptativa al *M. tuberculosis* sin implicar necesariamente la existencia de una verdadera infección latente (58).

Por otra parte, los IGRAs son tests caros que requieren un laboratorio bien dotado con capacidad para incubar las muestras. Igual que el TST, tienen un periodo ventana, por lo que deben repetirse a las 8 semanas de finalizar la

exposición (57). La realización previa del PPD puede estimular la secreción de IFN γ y producir un falso positivo del IGRA (59).

Los buenos resultados obtenidos inicialmente con los IGRAS en estudios de contactos y su mayor sensibilidad para la detección de ITL, impulsaron a la sustitución algunos países con baja incidencia de TB, por estos tests. Los estudios de coste-efectividad iniciales apoyaban esta decisión (60). Pero la eficiencia para detectar ITL difiere por país y por grupos de población. En una revisión realizada por L. Muñoz y M. Santín encuentran que en los países de baja renta no dar profilaxis con INH a los contactos con PPD +/-QFT- conlleva cierto riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa mientras que en los países ricos reduciría el número de profilaxis innecesarias (61).

Figura 6: Pruebas de detección inmunológica de la infección tuberculosa latente.



Actualmente, los IGRAS llevan disponibles una década en el mercado sin que su utilización se haya generalizado. En nuestro país la distribución de los IGRAS en las instituciones sanitarias ha sido muy irregular. A esto ha contribuido la dificultad para ser evaluados a largo plazo cuando la incidencia de tuberculosis es baja. En el meta-análisis de R. Diel de los datos recogidos en la literatura, se encuentra que el valor predictivo positivo (VPP) del QFT es del 2,7%, mientras que el del TST es del 1,5%. Esta diferencia significativa se incrementa cuando los tests se realizan en grupos de riesgo (6,8% y 2,4% respectivamente)(9). En cuanto al valor predictivo negativo del QFT, el 97% coincide con el hallado en los primeros estudios multicéntricos con seguimiento prolongado. Entre ellos destaca el estudio europeo de Zellweger y col. con 1023 contactos seguidos durante 12 años. En este estudio se encuentra una incidencia de tuberculosis en los pacientes con QFT negativo en el estudio basal de 1,2 casos por cien pacientes/año.

Con los datos actuales de seguimiento, y el escaso VPP de los IGRAS, los estudios de coste-efectividad de los IGRAS se están reevaluando a la baja (62-64). Además los IGRAS no permiten diferenciar entre infección remota e infección reciente, que es la de mayor riesgo para progresar a enfermedad, y aunque mejoran la detección en inmunodeprimidos se han demostrado poco útiles en los pacientes infectados por VIH con bajo recuento de linfocitos CD4+(65, 66). Además, ni los IGRAS ni el PPD, permiten distinguir entre infección latente y enfermedad activa.

Para suplir las expectativas no cubiertas con los tests actuales, se están desarrollando nuevas versiones de los IGRAS que sustituyen las citoquinas que

se detectan o los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* con los que se estimulan las células T (67). Entre las citoquinas destaca la IP-10 (Interferon γ inducible protein 10), cuyos resultados se han mostrado extrapolables en distintos estudios. Además esta citoquina es muy estable, permitiendo su utilización en papel de filtro, algo muy útil para acercar el diagnóstico de ITL al medio extrahospitalario (68, 69). Sin embargo, se trata todavía de promesas que tienen pendiente un largo recorrido hasta su aceptación por los comités científicos internacionales y probablemente pasarán años hasta que constituyan una alternativa al diagnóstico de ILT en la práctica clínica real.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La aparición de los IGRAS ha supuesto una mejora en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente mejorando la especificidad y aumentando el número de resultados positivos en los pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo su introducción en las guías clínicas de las sociedades científicas ha sido muy irregular. Este fenómeno se ha debido a la necesidad de adaptar las normativas de uso de los IGRAS, a la evidencia de los resultados por tipo de paciente y a la prevalencia de tuberculosis en cada país con una política de vacunación determinada.

En el caso de España, no existen datos prospectivos de utilización de los IGRAS que valoren su utilidad en distintos grupos de pacientes. A pesar de que el uso de los IGRAS se aconseja desde el 2010 en el consenso de la SEPAR (11), estas técnicas no están disponibles en muchos centros sanitarios. Tampoco la utilización de los IGRAS por los Servicios de Salud Pública de las Comunidades Autónomas para estudios de contactos ha sido homogénea.

En nuestro hospital, un centro asistencial de nivel de nivel terciario que atiende a una población de 700.00 habitantes, el test de IGRA Quantiferón TB gold (Cellestis®) se introdujo en 2011 con el objeto de realizar estudios comparativos con el PPD. A partir del 2013 se ofertó en el catálogo de pruebas de Microbiología. En ese momento parecía imprescindible la optimización del uso de IGRAS en la práctica clínica habitual basada en estudios de utilidad y coste efectividad adaptados a la epidemiología local de la tuberculosis y al tipo de pacientes, que no se habían realizado hasta entonces. Tampoco sabíamos cual era la mejor estrategia de utilización de ambas pruebas, si PPD y QFT se debían realizar de forma simultánea o secuencial y como se debían interpretar los resultados discrepantes. Por este motivo, decidimos estudiar el comportamiento del QFT en práctica clínica real, comparado con el PPD en 2 situaciones clínicas muy diferentes:

1. En pacientes candidatos a terapias biológicas en los que se necesita principalmente aumentar la sensibilidad para que ningún caso de infección tuberculosa latente quede sin profilaxis.
2. En contactos de casos de tuberculosis, en los que se precisa aumentar la especificidad para no pautar profilaxis innecesarias.

OBJETIVOS

Estudio 1. Utilidad del Quantiferon para despistaje de la infección tuberculosa latente en el paciente reumatológico.

a) Objetivos principales del estudio 1

1- Definir la discordancia del test de QFT con el PPD en los distintos enfermos reumatológicos y en las 3 fases terapéuticas posibles:

- Antes de iniciar el tratamiento específico.
- Con fármacos moduladores de la enfermedad (FAMES).
- Con tratamiento biológico.

2- Hallar la relación coste–eficacia de dos estrategias para el despistaje de infección tuberculosa latente con PPD y QFT en los enfermos reumatológicos: realización simultánea vs secuencial de ambas pruebas.

b) Objetivos secundarios del estudio 1

1- Hallar el momento óptimo para realizar el despistaje de infección tuberculosa latente (ILT) en función de la fase terapéutica en la que se encuentren los pacientes.

- 2- Valorar la influencia de la enfermedad de base reumatológica en la discordancia entre el PPD y el QFT.

Estudio 2. Utilidad del Quantiferon para el despistaje de infección tuberculosa latente en los contactos de tuberculosis.

a) Objetivos principales del estudio 2

- 1- Definir la discordancia entre el PPD y el QFT en los sujetos en contacto con casos de TB activa.
- 2- Estudiar el coste–efectividad de dos estrategias para el despistaje de infección tuberculosa latente con PPD y QFT: realización simultánea vs secuencial de ambas pruebas.

1- Objetivos secundarios del estudio 2

1. Hallar la influencia de los factores asociados a la transmisión de la tuberculosis (del caso índice, del sujeto expuesto y de la intensidad de la exposición) y el antecedente de vacunación, sobre la concordancia entre ambas pruebas.

Estudio 1. Utilidad del Quantiferon para despistaje de la infección tuberculosa latente en el paciente reumatológico.

(Estudio FISS- PI10/02 Liberación de IFN-gamma (IGRA) vs test cutáneo (PPD) como screening de infección tuberculosa latente en pacientes reumatológicos antes y durante tratamiento con modificadores de la enfermedad y terapias biológicas).

Introducción

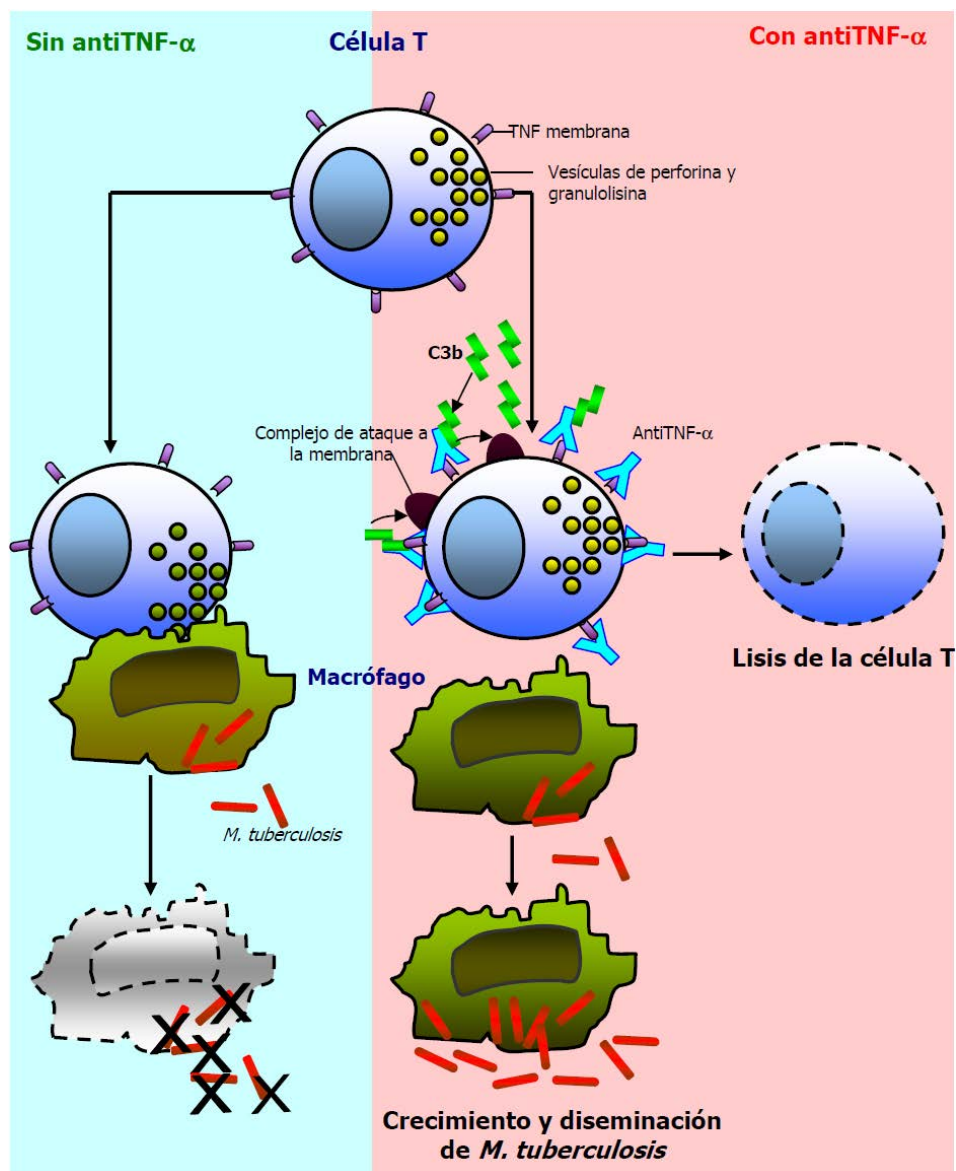
Tuberculosis en el paciente reumatológico

Las enfermedades reumatológicas como la Artritis Reumatoide (AR) y las Espondiloartritis (EA) se han asociado con un mayor riesgo de TB. Un estudio español realizado en los años 90, observó que el riesgo de TB en estos pacientes era 4 veces mayor que en la población general (134/100.000 vs 23 casos/100.000 habitantes) (70). Es posible que este hecho se deba en parte a los tratamientos inmunodepresores que reciben estos pacientes. En este sentido se ha demostrado que los pacientes con AR cuando se les trata con una dosis media de prednisona entre 15–20 mg/día/año el riesgo de desarrollar TB se incrementa 4 veces (71).

El tratamiento farmacológico inicial de la AR y de otras artritis inflamatorias, incluye el uso de anti-inflamatorios no esteroideos. Después se utilizan de forma única o combinada fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) como la hidroxicloroquina, la sulfasalazina, el metotrexate y la leflunomida. Para los pacientes que no responden a FAMES, las opciones de tratamiento se han ampliado desde finales de los 90 con la introducción de los inhibidores del TNF α (72), que logran la remisión de la enfermedad en muchos pacientes. En el caso de las espondiloartritis o artritis centrales, el paso de los AINES a los fármacos biológicos es directo sin pasar por FAMES, pues su utilidad no se ha demostrado, excepto en los pacientes con expresión periférica de la enfermedad (73).

Uno de los principales problemas asociado al uso de los fármacos biológicos, es que aumentan el riesgo de desarrollar una tuberculosis activa. Como ya comentamos en introducción general, la citoquina proinflamatoria TNF α es liberada prioritariamente en los monocitos/macrófagos en respuesta a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, siendo su producción esencial para el desarrollo y el mantenimiento del granuloma cuya función es limitar la diseminación de los bacilos tuberculosos. Entre los agentes inhibidores del TNF- α se encuentran los anticuerpos monoclonales IgG1 (infiximab, adalimumab, golimumab), el certolizumab que neutralizan el TNF soluble (TNFs) y el transmembrana (TNFtm) y el etanercept, una proteína de fusión que bloquea el receptor p75 del TNF uniéndose solo al receptor soluble (74). El efecto es más potente en el caso del Infiximab porque además de neutralizar, lisa las células productoras de TNF mediante la activación del complemento y apoptosis (75). También existen evidencias de que los anti-TNF reducen la actividad antimicrobiana de los linfocitos CD8 T frente a *Mycobacterium tuberculosis* (76). A partir de la instauración de tratamientos con anti-TNF se observó que el riesgo de reactivación tuberculosa se incrementa de 5 a 8 veces, pudiendo alcanzar hasta el 74% en el primer año con el infiximab (el de mayor tasa de casos asociados)(77). El riesgo también existe con otros inhibidores considerados de menor afinidad, como etanercept 39 casos/100.000 habitantes, o adalimumab 171/100000 habitantes según el registro británico (78, 79).

Figura 7. Papel del TNF contra el *Mycobacterium tuberculosis*. Adaptado de Miller (80)



Infliximab y Etanercept se encuentran disponibles en España para el tratamiento de AR y ES desde el año 2000. Un año después de su inclusión en los protocolos de tratamiento de las artritis inflamatorias, la tasa de TB activa en estos pacientes era 29,9 mayor comparada con la de la población general

española y 6,2 veces más alta que la prevalencia en pacientes con AR observada un año antes (77). [En la figura 8 se muestran los posibles mecanismos para desarrollar enfermedad tuberculosa en los pacientes reumatológicos].

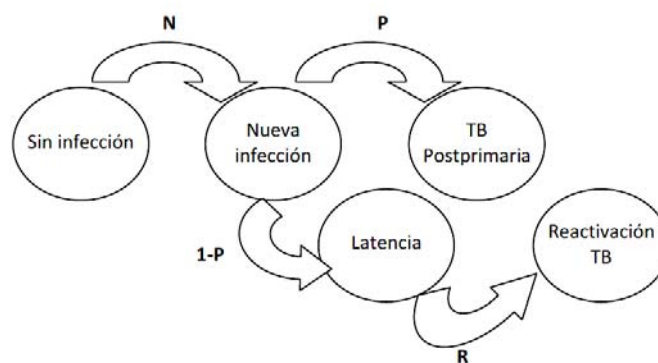
El hallazgo de estos datos motivó en febrero de 2002 la elaboración, por la Sociedad Española de Reumatología (SER) junto con el Ministerio de Sanidad, de un documento con las recomendaciones para el despistaje y el tratamiento de la ITL en los pacientes que van a recibir tratamiento con fármacos inhibidores del TNF- α (77).

Entre las recomendaciones estaba administrar el tratamiento con Isoniazida (INH) durante 9 meses a todos los pacientes incluidos en una de las siguientes categorías: 1) PPD \geq 5 mm de induración o un segundo test, booster del PPD a los 10 días \geq 5 mm (si el primer resultado fue $<$ 5 mm). Esta técnica también ha recibido el nombre de PPD en 2 pasos o efecto empuje (81, 82); 2) una radiografía con signos compatibles con tuberculosis antigua y 3) exposición anterior a TB activa o TB activa parcialmente tratada.

El impacto de estas recomendaciones disminuyó en un 78% los casos de TB activa (83) en todos los pacientes reumatológicos tratados con antiTNF (incidence risk ratio [IRR] 0,22), mientras que en los pacientes con AR descendió en un 83% (IRR: 1,0). Pero a pesar de estas recomendaciones, desde Marzo de 2002 a Enero de 2006, se habían notificado en España 15 nuevos casos de TB en pacientes reumatológicos tratados con fármacos biológicos. La probabilidad de desarrollar TB en los pacientes que reciben fármacos anti-TNF es 7 veces superior cuando las recomendaciones no se

siguieron en su totalidad. En nuestro hospital se detectaron 7 nuevos casos en pacientes reumatológicos desde el 2002 hasta el año 2008 (datos no publicados).

Figura 8. Modelo de Markow sobre la dinámica de la TB en pacientes que reciben tratamiento con antiTNF (84)



El diagnóstico de infección tuberculosa latente en el paciente reumatológico

El PPD puede no ser una prueba óptima para el despistaje de ITL en la población reumatológica, pero en el consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas del 2010, cuando se inició nuestro estudio, era la única prueba de base inmunológica recomendada en el protocolo (85). Sin embargo en el documento de Biobadaser se registraba que el fallo más frecuente en el despistaje de ITL, fue la falta de lectura del 2º paso del

PPD (86). Consideramos que la prueba del PPD es una herramienta difícil de cumplimentar para los individuos laboralmente activos y para las el PPD puede no ser una prueba óptima para el despistaje de ITL en esta población personas con movilidad disminuida, pues la necesidad de lectura a las 48-72 horas de la inoculación de la tuberculina, y la repetición a los 10 días para el efecto booster en caso de ser negativa, le supone al paciente tener que realizar 4 visitas en 2 semanas.

Otro problema asociado al PPD es que no es totalmente reproducible por la posible variabilidad en la inoculación y por la subjetividad de su lectura. A esto se une que la práctica totalidad de los pacientes que están en espera de tratamiento con anti-TNF ya está recibiendo algún tipo de fármaco inmunosupresor que puede disminuir la hipersensibilidad celular retardada en la que se basa esta prueba cutánea (87). La poca fiabilidad del PPD en esta situación se reflejaba en las guías de la Sociedad Torácica Británica del 2005, en las que reemplazan el test cutáneo, por un cálculo de riesgo-beneficio en los pacientes con Rx tórax normal en base al riesgo de ITL según su grupo poblacional y según la edad y la etnicidad y el peligro de hepatotoxicidad secundaria al tratamiento con INH (88).

El uso de los IGRAs para despistaje de ITL en pacientes reumatológicos tiene como principales ventajas frente al PPD, su potencial mayor sensibilidad en los pacientes inmunodeprimidos (89-91), y su mayor especificidad frente a la infección por otras micobacterias no tuberculosas (excepto *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. flavescens* and *M. gastrii*) y a la vacunación con BCG (37, 87, 92). En este sentido algunos estudios retrospectivos describen

discordancia entre ambas pruebas, PPD-/IGRA+ en pacientes con enfermedades que conllevan cierto grado de inmunodepresión como el tratamiento esteroideo (61, 93-96). En estos estudios, no se analizan la disparidad de los resultados en relación con el tipo de enfermedad de base ni en muchos casos, con todo el tratamiento que el paciente recibía. No aparece bien reflejado si la corticoterapia se añade a los FAMES o a los biológicos. Tampoco encontramos una valoración detallada de la influencia de la vacunación con BCG y el resultado del PPD en este tipo de paciente, mientras que ha demostrado ser el primer factor responsable de la discordancia PPD+/IGRA- en la población general. (54, 57, 96). Sin embargo, en base a estos hallazgos las guías de varios países como EEUU, Canadá, Suiza,.. aconsejan el uso de IGRAS en el screening de la infección tuberculosa latente como alternativa al PPD o bien en combinación con este en los pacientes que van a recibir tratamiento con anti-TNF α (54). Pero todavía no conocemos si la concordancia entre ambas pruebas, PPD e IGRAS varía en las distintas fases terapéuticas de la enfermedad o por el tipo de enfermedad de base reumatológica.

El efecto de la terapia biológica sobre la sensibilidad de los IGRAs es controvertido. La supresión de la respuesta linfoproliferativa que se evidencia cuando el paciente se somete a tratamiento con anti-TNF, puede disminuir la sensibilidad de los IGRAS (97) pues reflejan la liberación de IFN- γ ex vivo por células T efectoras más que la proliferación de células T o la liberación de IFN- γ por células que habían previamente proliferado (97, 98). En este sentido se han publicado dos estudios que describen como disminuyen los resultados de los

IGRAS después de 14 días de iniciar tratamiento con anti-TNF (97, 98), y aumenta el porcentaje de resultados indeterminados hasta más del 10%. Sin embargo comunicaciones posteriores de estudios con series elevadas de pacientes encuentran que la influencia del tratamiento con anti-TNF sobre el resultado del IGRA es poco relevante (14, 96). En este sentido se necesitan más estudios con seguimiento a largo plazo que puedan aclarar si los IGRAS tienen un valor añadido frente al PPD en los pacientes en tratamiento con terapias biológicas.

A pesar de que existen en la literatura sobre el grado de acuerdo entre los IGRAS con el PPD, no encontramos estudios prospectivos que comparen la concordancia entre el PPD y los IGRAS en función del tratamiento que esté recibiendo el paciente reumatológico ni del tipo de enfermedad reumatológica de base.

Materiales y Métodos

Diseño del Estudio: Prospectivo y observacional.

Criterios de inclusión:

- Paciente reumatológico candidato a terapia biológica.
- Ser mayor de 18 años.
- Firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Recibir tratamiento esteroideo con > 10 mg de prednisona o equivalente (disminuye la sensibilidad de ambas pruebas) (99, 100).
- Tener otra enfermedad asociada a inmunodeficiencia como el VIH.
- Presentar una enfermedad tuberculosa activa.
- Estar en profilaxis con isoniazida.
- No firmar el consentimiento informado.

Variables y Recogida de datos (ver anexo I)

Se recogieron los datos demográficos del paciente incluyendo origen (prevalencia de TB país de origen), tipo de trabajo (riesgo profesional) y tipo de vivienda (familiar, compartida centro social).

Primera visita o visita basal

Entrevista estructurada (anexo I) para detectar:

- a) Antecedentes personales de enfermedad tuberculosa.
 - b) Exposición a casos diagnosticados de TB.
 - c) Vacunación con BCG (figura 9).
- Rx tórax: Despistaje de lesiones fibronodulares o cicatriciales compatibles con TB pasada (según informe radiológico).
 - Serología VIH (ELISA cuarta generación) VHC y VHB.
 - PPD o prueba de Mantoux (2 U de PPD RT 23) y Booster (nueva inoculación a los 10 días en el brazo contralateral si el primero es negativo) (figura 10).
 - Prueba del Quantiferón TB gold en tubo (figura 11).

Figura 9. Diferencias entra la marca de la vacuna de la viruela (inferior) y de la BCG.



Visitas posteriores:

Cada vez que el paciente cambiara de fase se repetía la entrevista estructurada y los test. En el caso del PPD solo se repetía si la anterior determinación había sido negativa. En el caso de positivización de cualquiera de las pruebas, se volvía a realizar una Rx de tórax y despistaje de TB activa por cultivo de esputo y orinas. En la figura 12 se recoge el organigrama de visitas.

Figura 10. Test cutáneo de tuberculosis, Mantoux o PPD (derivado proteico purificado)



Inoculación de 0.1 ml de PPD en la cara anterior del antebrazo. Se introduce la aguja casi paralelamente a la piel, en la dermis, y se inyecta lentamente. Se irá levantando una pequeña vesícula o habón (5 mm). Entre 48 y 72 h después se lee el diámetro transversal de la induración que se haya producido

***Definiciones:**

- Criterios de infección tuberculosa latente (ITL):
 - a) PPD+ y/o QFT+.
 - b) Criterios radiológicos de infección tuberculosa:

- Imágenes de tamaño superior a 5 mm compatibles con tuberculosis pulmonar (TP) antigua no tratada y en pacientes nunca diagnosticados previamente de TP: Son lesiones bien definidas, densas, nódulos o imágenes lineales sugestivas de fibrosis, con o sin retracción, bronquiectasias en lóbulos superiores sin imágenes sugestivas de componente alveolar y/o cavitaciones (101, 102).
- Indicación de profilaxis con Isoniazida.

Todos los pacientes con criterios de ITL que no hubiesen realizado la profilaxis anteriormente.

-De forma inmediata: Si estaban recibiendo ya terapia biológica o la iban a empezar. En este caso se indicó demorar el tratamiento con antiTNF por lo menos un mes desde el inicio de la profilaxis (46).

-De forma programada: Buscando el mejor momento en función del riesgo de hepatotoxicidad en relación con otras medicaciones (sobre todo el metotraxate) los hábitos tóxicos y la existencia de hepatopatía de base.

Valoración de las variables:

Las variables recogidas se dividieron en 2 grupos, asociadas al paciente (origen socio-demográfico, contacto de riesgo y radiología compatible) y asociadas a los resultados de las pruebas (resultados de PPD y de QTF).

-Se consideró indicador positivo para TB:

- Pacientes de cualquier edad que provengan de países con media y alta incidencia de TB (en general Asia, África, Sudamérica y Europa del Este).
- Pacientes autóctonos de cualquier edad de colectivos de riesgo (adictos a drogas, alcohólicos) con alta exposición (que hayan vivido o trabajado en centros de alta incidencia: prisión, centros de acogida, trabajadores sanitarios, cooperantes de países en desarrollo).
- Pacientes autóctonos o provenientes de países de baja incidencia de TB (en general Norte América, Europa Occidental) mayores de 65 años.

-Se consideró indicador negativo para TB:

- Pacientes autóctonos o provenientes de países de baja incidencia de TB (en general Norte América, Europa Occidental) menores de 65 años sin factores de riesgo.
- Se consideró contacto de riesgo:

Convivencia o contacto frecuente con un paciente diagnosticado de tuberculosis.

- Radiología compatible con infección tuberculosa previa (criterios en pág. 29).

-Se consideró PPD positivo mediciones ≥ 5 mm. Para evitar subjetividad, la medición del PPD se realizó siempre por consenso de 2 personas dentro del servicio de Microbiología.

-Se consideró QFT positivo ($>0,35$ UI/ml), negativo ($<0,35$ UI/ml) o indeterminado (fallo del mitógeno).

Cada vez que apareció un resultado indeterminado del QFT se repitió una vez y se registró el resultado de la segunda prueba (figura 13).

Figura 11. Test del Quantiferon TB gold



El sistema QFT utiliza tubos de recogida de sangre específicos para sangre total. La sangre se extrae en los tubos y se incuba durante un periodo comprendido entre 16 y 24 horas. Posteriormente, se retira el plasma para determinar si se ha producido IFN- γ como reacción a los antígenos peptídicos. (Prospecto de QuantiFERON TB Gold (QFT) ELISA 07/2013).

Análisis de los datos:

La independencia de la asociación entre las variables cualitativas se calculó con el test de chi cuadrado con distribución asintótica y dos colas. Para las variables cuantitativas se utilizó la T-student.

Puesto que no existe un método diagnóstico de referencia certero de la infección tuberculosa, realizamos una primera aproximación para comparar ambas pruebas mediante el cálculo del índice de concordancia kappa a partir de los resultados de ambas pruebas. La concordancia se definió como Baja: 0,01 - 0,40; Moderada: 0,41 - 0,60; Buena: 0,61 - 0,80; Excelente $>0,81$ (103).

Debido a la disparidad de los datos clínico-epidemiológicos en nuestra población se decidió no realizar los valores de validez interna (sensibilidad y especificidad) y externa (valores predictivos positivos y negativos) de ambas pruebas pues no se podía añadir otro factor de seguridad para considerar al paciente verdadero infectado o no infectado.

Se compararon los resultados obtenidos del PPD y el QFT en la primera visita con las visitas subsiguientes. En el caso del PPD solo se repitió cuando la prueba anterior era negativa.

Las variables de análisis fueron la proporción de pacientes con cambios (en cualquier sentido) en los resultados. Las proporciones se compararon mediante la prueba de McNemar de datos apareados con dos colas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Para todos los objetivos, las comparaciones se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 22.0.

Figura 12: Organigrama de visitas

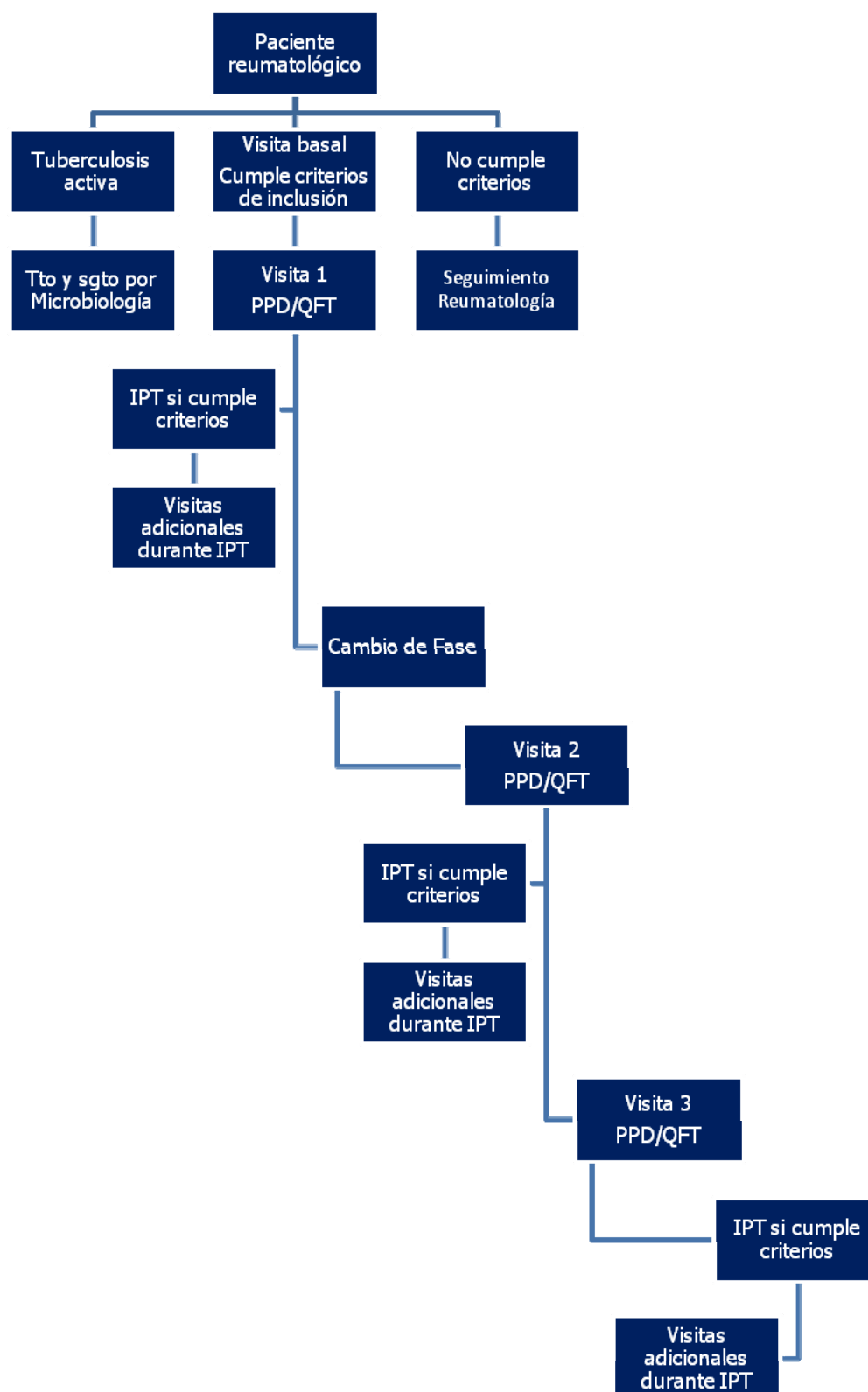
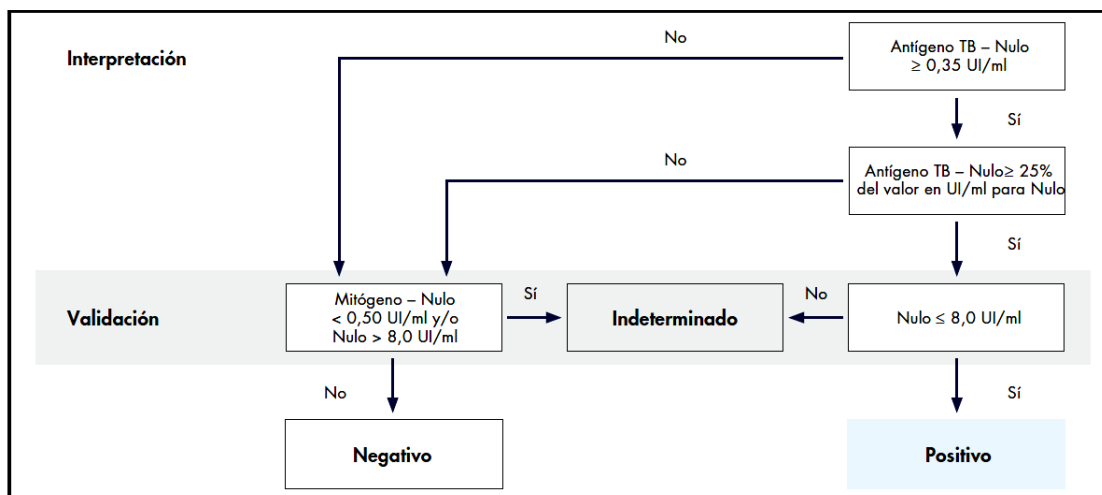


Figura 13. Interpretación del flujo de trabajo en el que se utilizan tubos de medición de nulos, tubos de antígeno TB y tubos de mitógeno



Estudio de costes

Se calculó el coste del despistaje y de las profilaxis asociadas a las distintas estrategias con PPD y QFT, simultánea o secuencial.

-Coste-efectividad

Considerando que cualquier prueba puede ser un verdadero positivo en pacientes con cierto grado de inmunodepresión, se calculó el número de tuberculosis activas prevenidas o prevenibles con cada técnica o con la realización de ambas.

-Coste de un episodio de tuberculosis no complicado:

-Coste de un episodio de tuberculosis complicado:

Para medir el coste-efectividad se calculó el coste total del despistaje y de la profilaxis por TB activa prevenida y el incremento de coste por cada estrategia, simultánea o secuencial tendría por cien pacientes.

PPD: 17,5 €

Precio de la Tuberculina PPD Evans 2 UT/0,1 ml: 1 vial de 1,5 ml de solución (25,62 €) para 10 determinaciones: 2,5€ por paciente + coste del trabajo del profesional equivalente a una visita de enfermería (15€)*

PPD-booster: 67,5 €

Nuevo PPD (17,5 €) + pérdida de 3 h de trabajo del paciente por añadir 2 visitas 2 (redondeo 50 €)

IGRA: 65 €

Kit Quantiferon TB gold, Cellestis®: 50€ + 15 € 1 h 30 min de trabajo de un técnico de laboratorio*.

Coste del seguimiento de la profilaxis con INH en atención especializada: 234€

Media de 3 visitas a MAP con analítica (57 €)

Coste del seguimiento de la profilaxis con INH en atención primaria: 171 €

Media de 3 visitas al especialista de área: 78 €

Episodio de tuberculosis sin complicaciones: 5.565 € *

Episodio de tuberculosis complicada: 8.086 € *

*Precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria en la red de centros de la Comunidad de Madrid. (BOCM nº 162, de 10 de julio 2014).

^ (Eurostatistics Data for short-term economic analysis Issue number 09/2015 eurostat 2015)

Resultados del estudio 1

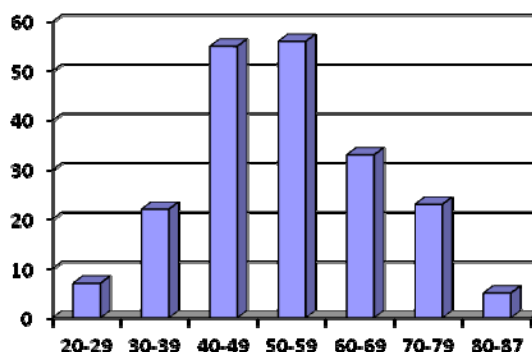
Dentro de la práctica clínica habitual, los reumatólogos ofrecieron participar en el estudio a todos los pacientes con enfermedades inflamatorias citados en su consulta y que no habían realizado despistaje de tuberculosis con anterioridad, o bien, este hubiera sido negativo.

Durante el periodo de estudio, entre 2011 (marzo) y 2014 (junio) se reclutaron de forma prospectiva a 214 pacientes, de los que 202 cumplían los criterios de inclusión. Los motivos de exclusión fueron estar en tratamiento con >10 mg de Prednisona de forma mantenida (5 pacientes) y por no firmar el consentimiento informado (7 pacientes).

Características epidemiológicas y clínicas de la población

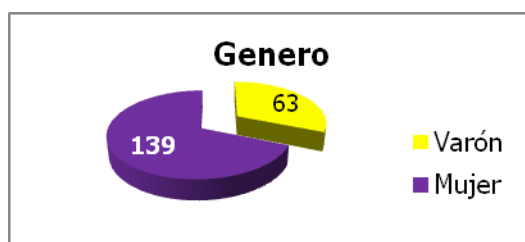
Las características generales de la población se muestran en la tabla 1.

La edad media de la población fue de 53 años con un rango muy amplio, entre 20 y 87 años. La mediana de edad (52) estuvo muy próxima a la media. El 21,3% de los pacientes estudiados eran mayores de 65 años (figura 14).

Figura 14. Distribución de los pacientes por edad

(décadas).

En la población estudiada predominaron las mujeres (139, 69 %), excepto en el grupo de las artritis centrales (EA), en el que los varones supusieron el 51%, siguiendo la distribución por sexos habitual en estas enfermedades (figura 15).

Figura 15. Distribución de la población reumatológica por sexo.

El origen de la población fue predominantemente español, 181 pacientes (90%). Entre los 21 pacientes (10%) provenientes de áreas de mayor prevalencia de tuberculosis, la mayoría eran de Sudamérica (7 Ecuatorianos, 4 Peruanos, 1 Argentino, 1 Colombiano, 1 Dominicano, 1 Boliviano); hubo 3

Europeos (1 Rumano, 1 Ucraniano, 1 Portugués (Ultramar), 1 Albanés), un africano de Mali y un Indio (Figura 16).

En cuanto al tipo de residencia, no había ningún paciente institucionalizado ni que viviese en centros de acogida; todos vivían en casa familiar.

En total 86 pacientes con indicador de riesgo positivo para la TB: Hubo 31 pacientes con una profesión de riesgo para la adquisición de TB, 21 extranjeros (3 con profesión de riesgo) procedentes de áreas con mayor prevalencia de la enfermedad y 43 pacientes mayores de 65 años (6 con profesión de riesgo).

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de la población.

Variables	Pacientes estudiados (N: 202)
Edad	
Media	53,1 (+/- 13,82)
Mediana	52
Moda	42
Rango	20-87
>65 años	43 (21,3%)
Sexo	
Mujer	139 (68,8%)
Origen	
De país con > prevalencia TB	21 (10,4%)
Diagnóstico reumatológico	
Artritis periféricas	134 (66,3 %)
Espondiloartritis	49 (24,3 %)
Otras collagenopatías	19 (9,4 %)
Tiempo desde el diagnóstico (meses)	
Media	96,2 (+/-117,5)
Mediana	51,5
Rango	r: 0-609
Profesión de riesgo *	31 (15,3%)
BCG previa^	
No	115 (56,9%)
Duda	49 (24,3%)
Sí	38 (18,8%)
Tuberculosis previa	3 (1,5%)

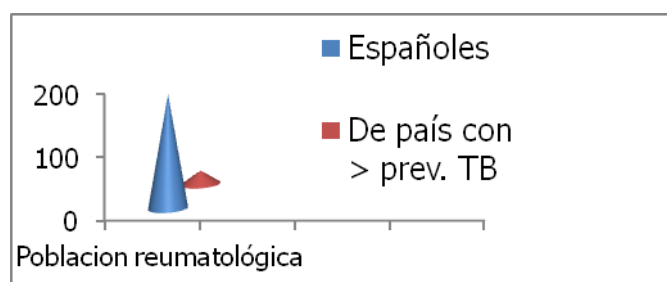
Contacto con pacientes tuberculosos	27 (13,4%)
Criterios Rx.]	10 (5%)
Tipo de tratamiento en la inclusión Ninguno - Fase 1 FAME - Fase 2 Biológicos - Fase 3	91 (45%) 89 (44%) 22 (11%)

* Profesionales sanitarios, cuidadores de enfermos, personal de centros socio-sanitarios.

^Vacunación antituberculosa con Bacilo Calmette Guerin, Si cuando había marca o documento escrito, Duda cuando había recuerdo sin constatación, No cuando no había marca, documento ni recuerdo.

[Lesiones fibronodulares compatibles con infección tuberculosa pasada valoradas por radiólogo.

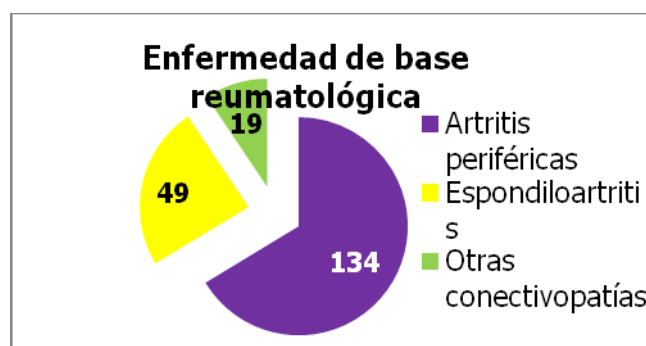
Figura 16. Distribución de los pacientes por origen



Según la enfermedad reumatológica de base, los pacientes se clasificaron en 3 grupos, el más numeroso fue el de las artritis periféricas (artritis reumatoide, psoriásica, etc.) con 134 pacientes, seguido por las artritis centrales (espondilitis anquilopoyética y psoriásica) con 49 pacientes, de los cuales 8 tenían expresión periférica. Finalmente hubo 19 pacientes con otras conectivopatía: 10 lupus, 5 enfermedad mixta del tejido conectivo, 2 síndromes de Behcet y 2 Síndromes de Sjogren (figura17).

La antigüedad del diagnóstico reumatológico, se calculó en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de la primera visita. La mediana fue de 51 meses, (alrededor de los 4 años), pero el rango desde el diagnóstico fue muy amplio desde 1 mes hasta los 609 meses (50 años).

Figura 17. Distribución de los pacientes por enfermedades de base.



De los 202 pacientes estudiados, 27 dijeron haber tenido contacto con casos de TB en el pasado, pero solo 2 pudieron demostrarlo. Tres pacientes referían haber tenido enfermedad tuberculosa en algún momento de su vida. Ningún paciente estaba infectado por virus hepatotropos ni por el VIH.

El antecedente de **inmunización con BCG** fue un dato difícil de recoger, pues la vacunación antituberculosa no ha estado en los programas nacionales, a pesar que fue una práctica habitual en los colegios y las universidades entre los años 60 y 80. Clasificamos como vacunados (marca o registro) a 38 pacientes (19%), como dudosos (recuerdo incompletamente fundamentado) a 49 (24,2%) y como no vacunados (no recordaba, ni existía marca) a 115 (57%).

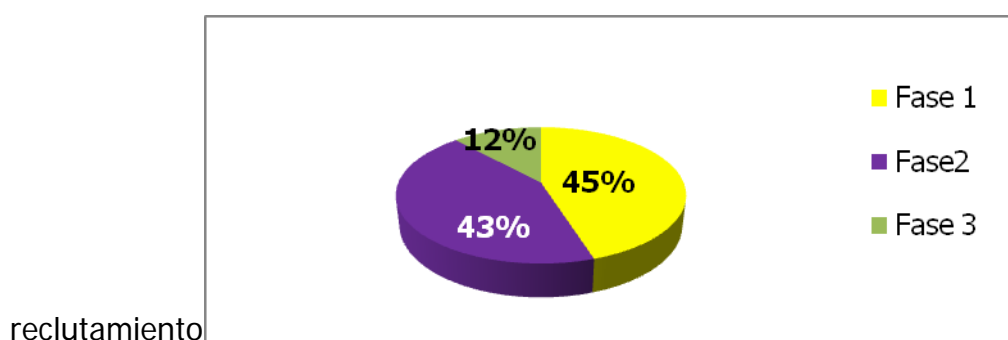
La **radiología de tórax** reveló alteraciones en 34 pacientes (17%), que solo pudieron considerarse típicas de antigua infección tuberculosa en 10 pacientes (lesiones fibro-cicatriciales, granulomas calcificados en lóbulos superiores, engrosamiento pleural apical). En los 168 pacientes restantes no se encontraron alteraciones pleuro-pulmonares (83%). Se desecharon otras alteraciones como granulomas no calcificados, nódulos y bronquiectasias fuera de los lóbulos superiores que podrían deberse a la enfermedad de base o a otra patología bronquial. Se detectaron 2 tumores pulmonares, un Ca. epidermoide y un adenocarcinoma.

Distribución de los pacientes por fase de tratamiento en el momento de la inclusión.

La distribución de los pacientes en función del tratamiento que recibían en el momento de la inclusión en el estudio se muestra en la figura 20.

- **fase 1**, incluía a los pacientes que no habían recibido terapia dirigida en el último año, pudiendo haberla tenido en tiempo pasado y haberse retirado por intolerancia, ineficacia o no precisarla: 91 (45%).
- **fase 2**, consistente en fármacos moduladores de enfermedad o FAME (Metotrexate, Sulfasalazina, Leflunomida: 89 pacientes (44%).
- **fase 3**, pacientes con tratamiento biológico en el momento de la inclusión: 22 (12,4%).

Figura 20. Tratamiento reumatológico en el momento del



De los 202 pacientes que accedieron al estudio, 91 estaban en fase 1 (principalmente los enfermos de espondiloartritis y otras colagenopatías) y 87 estaban en fase 2 (sobre todo los enfermos con artritis periféricas), sólo 24 pacientes ya estaban recibiendo terapia biológica (fase 3). Así pues, la distribución por fases de reclutamiento no fue homogénea entre los grupos (tabla 9.)

Tabla 9. Distribución de los pacientes por la fase de tratamiento en la que se reclutan para el estudio por la enfermedad reumatológica de base.

Fase en la que entran al estudio (202)	Artritis periféricas (134)	Espondilo artritis (49)	Otras (19)	p
Fase 1 (91)	45 (33,6%)	34 (67,3%)	12 (73,6 %)	<0,001
Fase 2 (87)	73 (54,4%)	8 (16,3%)	6 (31,5%)	
Fase 3 (24)	16 (11,9%)	7 (16,3%)	1 (5,2%)	

Comparación de las variables clínico-epidemiológicas entre las 3 poblaciones de pacientes reumatológicos

Las poblaciones agrupadas por el tipo de enfermedad reumatológica resultaron homogéneas en cuanto al origen, profesión de riesgo, antecedente de vacunación con BCG, profilaxis previa con INH, contacto previo con pacientes tuberculosos, y presencia de lesiones en la Rx tórax sugerentes de infección tuberculosa anterior. Aunque el diagnóstico era más reciente en el grupo de las collagenopatías, la comparación del tiempo de enfermedad no alcanzó una significación estadística por la diferencia del tamaño muestral.

La homogeneidad de las poblaciones se pierde en relación con la edad y el género. Los pacientes con espondiloartritis fueron significativamente más jóvenes respecto a los que tenían artritis centrales y en este grupo predominaban los varones al contrario que en los otros dos grupos. En cuanto al antecedente de vacunación con BCG, había mayor constatación de estar vacunado en el grupo de artritis centrales (24,3%) que en los otros 2 grupos (8,5% en las espondiloartritis y 5,3% en las collagenopatías). También hubo diferencias significativas en la fase terapéutica en la que los pacientes entraron en el estudio. El grupo de artritis centrales (67,3%), y los que padecían otras collagenopatías (73,6%), accedieron al estudio predominantemente en la fase 1, mientras que el grupo de artritis periféricas se incorporaron sobre todo en fase.

Atendiendo a nuestra clasificación de pacientes de alto riesgo (socio-demográfico, contacto, o Rx compatible) la proporción en los 3 grupos fue de 33,6%, 38,8% y 21% respectivamente.

Tabla 2. Distribución de las variables por el tipo de enfermedad reumatológica

	Artritis periféricas 134	Espondiloartritis 49	Otras 19	P
Edad				
Media	54,9 (+/-13.1)	47,5 (+/-13)	54,9 (+/-18)	0,01
Mediana	54	47	47	a
Rango	20-87	26-86 *	50-81	
Mayores 65 años	33 (24,6%)	10 (20,4%)	0 (0%)	P<0,1 b
Sexo				
Varón	35 (26,1%)	25 (51,1%)*	3 (15,8%)	0,002
Mujer	99 (73,9%)	24 (48,9%)	16 (84,2%)	d
Nacionalidad				
Extranjeros país > prevalencia TB	18 (13,4%)	2 (4,1%)	1 (5,3%)	0,138
Profesión de riesgo *	17 (12,7%)	11 (22,4 %)	3 (15,8%)	0,268
Tiempo desde diagnóstico (m)				
Media	98,8 (+/-114)	99,4 (+/-132)	71,7 (+/-95)	0,311
Mediana	28	40	8	^
Rango	0-537	0-609	0-253	
Vacunación con BCG probada	33 (24,3%)	4 (8,5%)	1 (5,3%)	0,012
Profilaxis INH previa	7 (3,5%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0,402
Enfermedad tuberculosa previa	3 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,462
Contactos TB	21 (10,4%)	6 (3%)	0 (0%)	0,165
Rx sospecha infec TB previa	6 (4,5%)	3 (6,1%)	1 (5,3%)	0,454
Tratamiento inclusión				
Ninguno - Fase 1	45 (33,6%)	33 (67,3%)	12 (73,6 %)	0,001
FAME- Fase 2	73 (54,4%)	8 (16,3%)	6 (31,5%)	e
Biológicos- Fase 3	16 (11,9%)	8 (16,3%)	1 (5,2%)	

- La edad del grupo EAs fue significativamente < que la de cada uno de los otros 2 grupos.
- La proporción de >65 años fue significativamente inferior en otras colagenopatías que en las artritis periféricas y las EAs.
- El porcentaje de varones en EAs fue significativamente > al de las artritis periféricas y al de las colagenopatías.
- El % de BCG fue significativamente > en el grupo de artritis periféricas comparado con los otros 2. El porcentaje de BCG en el grupo de las EAs fue también significativamente mayor que en el de las otras colagenopatías.
- El porcentaje de EAs y de otras colagenopatías que entraron en fase 1 fue significativamente > que el de las artritis periféricas. El porcentaje de artritis periféricas que entran en el estudio en fase 2 es significativamente superior que en los otros grupos.

* Profesionales sanitarios, cuidadores de residencias, prisiones o centros de acogida

Resultados del PPD (tabla 3)

El PPD fue positivo en 76 pacientes (37,6%), 65 en la primera prueba y 11 tras la segunda (efecto booster, 14,47% de los PPD+). De forma global encontramos que el PPD positivo se asocia con una profesión de riesgo ($p=0,03$); con la existencia de alteraciones radiológicas sospechosas de infección tuberculosa antigua ($p=0,03$) y, sobre todo, con el antecedente de vacunación con BCG ($p=0,004$). Los PPD con diámetros de induración >15 mm se asociaron significativamente al antecedente de vacunación ($p=0,006$). La frecuencia de positividad del PPD fue también mayor en los pacientes extranjeros, procedentes de áreas de riesgo, acercándose a la significación estadística ($p=0,051$). El contacto previo con pacientes tuberculosos referido en la entrevista (aunque no constatado por los investigadores), tampoco tuvo ninguna relación con el resultado del PPD. La enfermedad reumatológica de base, tampoco se relacionó con los resultados del test cutáneo, ni tampoco la antigüedad del diagnóstico.

Resultados del QFT (tabla 4)

El porcentaje de positividad del QFT fue claramente inferior que el del PPD, sólo 45 pacientes tuvieron un test positivo (20,8%). Exclusivamente se encontró una asociación positiva del test con las lesiones residuales de infección tuberculosa en la Rx tórax ($p<0,0001$). Esta asociación fue más fuerte que con el PPD.

El QFT no se modificó por la edad, el género, el origen, ni la enfermedad de base. Tampoco el antecedente de BCG, la profesión de riesgo, ni los contactos previos con enfermos tuberculosos tuvieron influencia en el resultado del QFT.

Tabla 3. Relaciones del PPD con las variables clínico epidemiológicas.

	PPD + (n=76)	PPD- (n=126)	P	RR
Sexo Varón (63)	26 (34,7%)	37 (29,1%)	0,284	1,14
Mujer (139)	50 (65,8%)	89 (70,6%)		0,87
Edad media (años)	53,59 (+/-13,71)	52,8(+/-13,9)	0,55	NA
>65 años (43)	18 (41,9%)	25 (58,1%)	0,55	1,24
Extranjeros país > prevalencia TB (21)	64 (84 %)	117 (92,9%)	0,051	0,55
	12 (16,1%)	9 (7,1%)		1,62
Profesión de riesgo (31)	17 (21,3%)	14 (11,8%)	0,03	1,58
Exposición TB (27)	11 (14,7%)	16 (12,6%)	0,719	1,18
Tiempo de enfermedad	118,8 +/-134,5	83,3 +/-104,1	0,08	NA
Artritis Periférica (134)	52 (68,4%)	82 (65,1%)	0,626	0,97
Espondiloartritis (49)	20 (23%)	29 (26,3 %)	0,596	0,66
Otras conectivopatías (19)	4 (5,3%)	15 (11,9%)	0,117	0,53
Criterios Rx. (10)	7 (9,7%)	3 (2,4%)	0,03	1,94
BCG (38)	22 (28,9%)	16 (12,7%)	0,004	1,78

Tabla 4. Relaciones del QFT con las variables clínico epidemiológicas.

	QFT +(n=45)	QFT-(n=157)	P	RR
Sexo Varón (63)	14 (3,2 %)	49 (31,1%)	0,99	1,0
Mujer (139)	31 (68,8%)	108 (68,9%)		1,0
Edad media (años)	50 (+/-11,7)	52,8(+/-14,2)	0,467	NA
>65 años (43)	12 (23,3%)	145 (92,3%)	0,232	1,8
Extranjeros país >prevalencia TB (21)	40 (88,9%)	141 (89,8%)	0,859	0,9
	5 (11,1%)	16 (10,2%)		1,1
Profesión de riesgo (31)	10 (22,2%)	21 (13,4%)	0,147	1,8
Exposición a TB (27)	9 (20%)	18 (10,5%)	0,138	1,3
Tiempo de enfermedad (m)	85,6 +/-102	99,2 (+/-121)	0,495	NA
Artritis periférica (134)	30 (66,7%)	104 (66,2%)	0,958	1,0
Espondiloartritis (49)	12 (26,7%)	37 (23,6%)	0,669	1,1
Otras conectivopatías (19)	3 (6,7%)	16 (10,2%)	0,475	0,6
Criterios Rx. (10)	9 (20,9%)	1 (0,6 %)	<0,001	3,9

BCG (38)	7 (18,4%)	31 (81,6%)	0,526	0,9
----------	-----------	------------	-------	-----

Correlación entre los resultados del PPD y del QFT

a. Correlación global

De los 202 pacientes estudiados, 155 tuvieron un resultado concordante (76,7%). El 18,3%, su concordancia era positiva, 37 pacientes PPD+/QFT+, y el 58,41%, 118 pacientes PPD-/QFT-. Los 47 pacientes restantes (27,3%) fueron discordantes, 39 PPD+/QFT- (19,3%) y 8 PPD-/QFT+ (3,9%) en alguna determinación (tabla 5).

Globalmente el índice Kappa, que refleja el nivel de acuerdo entre ambas pruebas, fue sólo moderado (0,460). La distribución de la correlación global entre ambas pruebas se muestra en la figura 18.

Tabla 5. Relación entre los resultados del PPD global y el QFT.

	QFT + n=45	QFT - n=157	Kappa	P
PPD + (76)	37 (18,3%)	39 (19,3%)	0,460	<0,001
PPD - (126)	8 (4%)	118 (58,4%)		

b. Concordancia del PPD con efecto booster y el QFT.

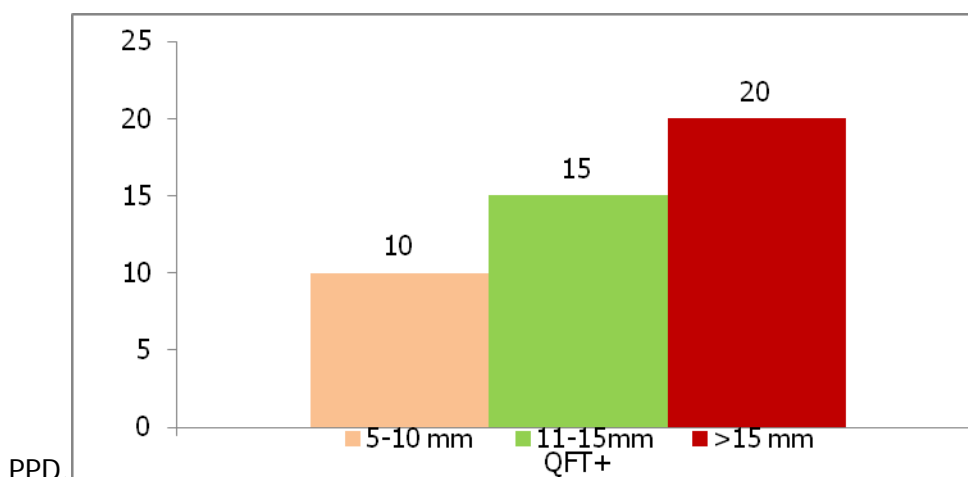
Hacer el efecto booster del PPD no mejoró los resultados de concordancia (K 0,362). Sólo 5/11 PPD con efecto booster positivo eran QFT +, o sea, ya eran conocidos como casos de ITL (PPD+/QFT+). Los otros 6 pacientes, PPD+/QFT-, la mitad estaban vacunados con BCG. Así pues el booster del PPD solo reveló 3 casos de ITL no vacunados con BCG (tabla 6).

Tabla 6. Relación del PPD-booster con el QFT y la influencia de la vacunación

		QFT+ (13)	QFT- (126)	Kappa	p
Vacunados	Booster + (3)	0 (0%)	3 (100%)	-0.07	0,671
	Booster – (18)	1 (5,6%)	17 (94,4%)		
No vacunados	Booster + (8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,456	<0,001
	Booster – (110)	7 (6,4%)	103 (93,6%)		

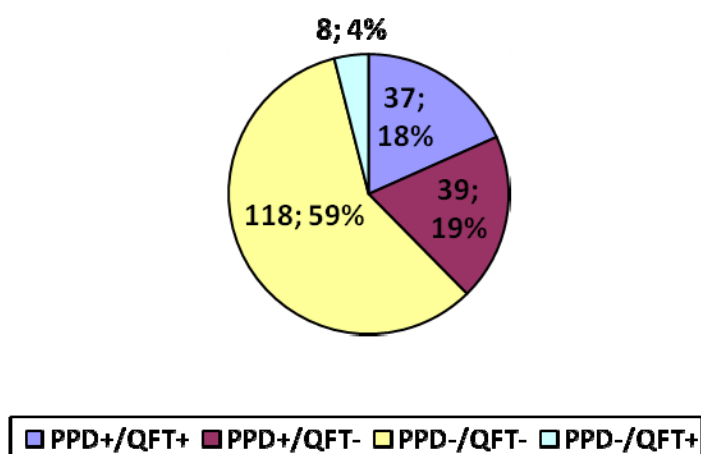
c. Correlación entre el PPD, el QFT y el diámetro del PPD

El diámetro medio de induración del PPD en los pacientes con QFT positivo fue mayor que en los que lo tenían negativo, $18,11 \pm 10\text{mm}$ vs $11 \pm 6\text{ mm}$, sin alcanzar la significación estadística (0,09). No encontramos punto de corte a partir del cual se asociase una mayor correlación entre las pruebas.

Figura 18. Distribución de los pacientes con QFT + y el diámetro del**d. Pacientes concordante (PPD+/QFT+)**

Los pacientes con concordancia positiva se caracterizaron por tener alteraciones radiográficas típicas de infección tuberculosa (5/10, $p = 0,01$). Este resultado fue también más frecuente en pacientes con profesiones de riesgo, acercándose a la significación estadística ($p = 0,057$) (tabla 8). Por su parte, los pacientes con **concordancia negativa** se caracterizaron por su ausencia de factores epidemiológicos, es decir no tener una profesión de riesgo ($p = 0,03$), no presentar una Rx sospechosa de infección TB (ninguna la tenía) y por no estar vacunado con BCG ($p = 0,01$).

Figura 19. Distribución de los resultados de combinación de PPD y QFT.



e. Discordancia PPD+/QFT-

En este grupo se encontraron preferentemente los pacientes vacunados con BCG. Esta discordancia también se asocia a ser originario de un país de riesgo pero la asociación desaparece cuando se trata de personas no vacunadas con BCG .

f. Discordancia PPD-/QFT+

Este resultado fue el menos frecuente y el que más se asoció a las alteraciones radiológicas típicas ($p < 0,001$) y presenta una asociación significativa con tener un diagnóstico de enfermedad reumatológica más reciente ($p = 0,04$). Los 8 pacientes que presentaron esta discordancia, la tenían cuando entraron en el estudio y no la perdieron con el cambio de fase.

g. Correlación entre el PPD y el QFT por enfermedad de base reumatológica.

No observamos que la enfermedad de base tuviera influencia en la concordancia de las pruebas, siendo esta moderada en los 3 casos (tabla 7).

Tabla 7. Concordancia del PPD con el QFT por enfermedad de base

	Global	A. periféricas 134	Espondiloartritis 49	Otras 19
Kappa	0,460	0,455	0,459	0,477

Como estos resultados globales salen del periodo de estudio que abarcan varias determinaciones, ahora veamos si los datos cambian en función del tratamiento de base que está recibiendo el paciente. En esta parte de la investigación nos acercamos a la práctica clínica habitual en la que el despistaje de tuberculosis se hace generalmente una sola vez antes de iniciar una terapia biológica.

Influencia de las fases del tratamiento de la enfermedad sobre los resultados del PPD y el QFT.

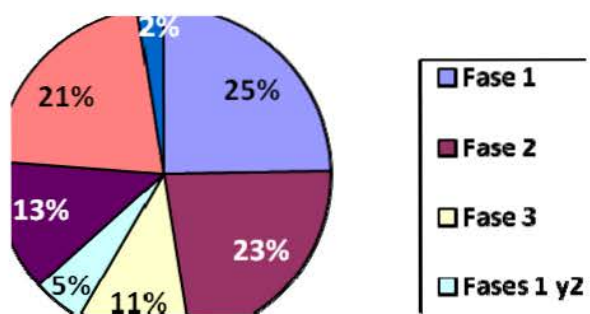
1. Fases terapéuticas a lo largo del seguimiento.

En la figura 21 se muestra la distribución de los pacientes y de las fases terapéuticas por las que pasaron durante el seguimiento. De los 202 pacientes incluidos, 118 se mantuvieron durante todo el estudio en una sola fase terapéutica (58,4%), 79 pacientes pasaron por 2 fases (39,1%) y sólo 5 pudieron ser estudiados en las 3 fases (2,5%).

Cuando el PPD era positivo, ya no se repetía en la fase siguiente para evitar complicaciones como el desarrollo de flictenas por sobre-estimulación. Este fenómeno pasó en 3 de los primeros 10 pacientes por lo que no se consideró ético seguir con esta práctica. Asumimos que un PPD positivo no se negativizaría durante el periodo de estudio. La repetición del QFT no suponía ningún riesgo para el paciente y se realizó en todas las visitas. Finalmente solo 5 pacientes se pudieron estudiar en todas las fases. De los 83 pacientes que pasaron a la fase 3, hubo 8 que no acudieron a repetir las pruebas.

Todos los enfermos reclutados fueron evaluados al finalizar el estudio. Ningún paciente desarrolló tuberculosis y sólo una paciente tuvo contacto documentado con una persona bacilífera.

Figura 21. Distribución de los pacientes por las fases terapéuticas que pasaron durante el periodo de estudio.



2. Comparación de las poblaciones estudiadas en cada fase (tabla 10).

La distribución de las poblaciones por fases terapéuticas resultó homogénea en general, aunque existen algunas diferencias. La representación de las espondiloartropatías fue significativamente inferior a la de artritis periféricas en la fase 2, pues pocas veces son subsidiarias de tratamiento con fármacos moduladores de la enfermedad (FAMES). Como podía esperarse, el tiempo de enfermedad resultó más prolongado en fase 3. La frecuencia de alteraciones radiológicas fue significativamente mayor en la fase 1.

3. Discordancias entre PPD y QFT por fases (tabla 11)

Buscamos la asociación de los resultados de ambas pruebas, PPD y QFT en cada fase. Encontramos que la concordancia se encuentra entre baja y moderada, aumentando ligeramente según avanzan las fases terapéuticas.

Analizando por cada fase, observamos que en fase 1 aparece un mayor número de casos con la discordancia PPD-/QFT+, la menos frecuente del estudio (7 pacientes). Este resultado, como ya vimos en el estudio general, se asoció a ser más joven (edad media 43,4 años frente 60,7 años en los PPD+/QFT+, $p=0,009$) y a las alteraciones radiológicas típicas ($p=0,001$). No obstante, aparecen 2 pacientes que tienen alteraciones radiológicas típicas con PPD+/QFT-. La concordancia del PPD con el QFT en la fase 1 fue la más baja, $K: 0,331$.

Tabla 10. Distribución de las variables por fases terapéuticas de la enfermedad

		Fase 2 (102)*	Fase 3 (96)*	P
Edad Media (meses)	52,1+/-12,7	53,6+/-12,8	50,5+/-119,7	
Rango	20-87	26-86	27-87	
Mediana	52	52	54	0,1
Sexo Varón	39 (40%)*	38 (27,5%)	31 (32,3%)	
Mujer	52 (60,4%)	74 (72,5%)	65 (67,7%)	0,2
Origen Españoles	84 /92,2%)	88 (86,3%)	90 (93,8%)	
Extranjeros (país>prev TB)	7 (7,7%)	14 (13,7%)	6 (6,3%)	0,3
Profesión riesgo	15 (16,7%)	14 (13,6%)	15 (15,6%)	0,7
Contactos de riesgo	11 (12,2%)	14 (13,8%)	10 (10,4%)	0,5
Tuberculosis previa	2 (2,2%)	1 (1%)	0 (0%)	0,5
Tiempo de enfermedad (media meses)	70,59 +/- 117,88	103,6+/- 112,5	119,6 +/- 110,9	0,01 a
Artritis periféricas	45 (49,5%)	82 (80,4%)	58 (60,4%)	<0,001
Espondiloartritis	34 (37,4%)	11 (10,8%)	31 (32,3%)	<0,001b
Otras colagenopatías	12 (13,2 %)	9 (8,8%)	7 (7,3%)	0,03
BCG	13 (13,3%)	24 (23,3%)	14 (14,6%)	0,1
Criterios Rx	7 (17,7%)	2 (4,9%)	1 (1,5%)	0,01d

a. El grupo de artritis periféricas se estudian principalmente en fase 2;

b. El grupo de las espondiloartritis se estudian principalmente en fase 1 y 3;

c. Las otras colagenopatías se ven significativamente más en fase 1 que en fase 3;

d. Las alteraciones radiológicas típicas se agruparon significativamente en fase 1.

*El número de pacientes es superior al total porque un mismo paciente se cuantifica cada vez que pasa por cada fase.

La fase 2, es la que cuenta con un mayor número de pacientes estudiados, se caracteriza por la discordancia PPD+/QFT- asociada a la vacunación con BCG ($p=0,002$). Esta discordancia también se asoció significativamente a la población extranjera ($p=0,004$), y a los profesionales de riesgo ($p=0,009$) pero desaparece si no están vacunados con BCG. El nivel de acuerdo entre PPDD y QFT en esta fase, $K: 0,383$, fue ligeramente superior al de la fase 1.

Tabla 11. Concordancia del PPD con QFT por fases terapéuticas.

	Total (202)		Fase 1 (91)*		Fase 2 (102)*		Fase 3 (96)*	
	PPD+	PPD-	PPD+	PPD-	PPD+	PPD-	PPD+	PPD-
QFT+	37 (18,3%)	8 (3,9%)	12 (13,2%)	7 (7,7%)	17 (16,8%)	3 (2,9%)	15 (15,6%)	1 (1,4%)
QFT-	39 (19,3%)	118 (85,4%)	17 (18,7%)	55 (60,4%)	24 (23,8%)	57 (56,4%)	23 (24%)	57 (59%)
Kappa	0,460		0,331		0,383		0,419	
IC	0,589- 0,331		0,528- 0,133		0,555- 0,2115		0,588- 0,250	
95%								

En la fase 3 es en la que se encuentra menos discordancias, K : 0,419. De nuevo la asociación del PPD con el antecedente de BCG se pierde en esta fase.

4. Concordancia evolutiva de las pruebas

- Cambios en el PPD**

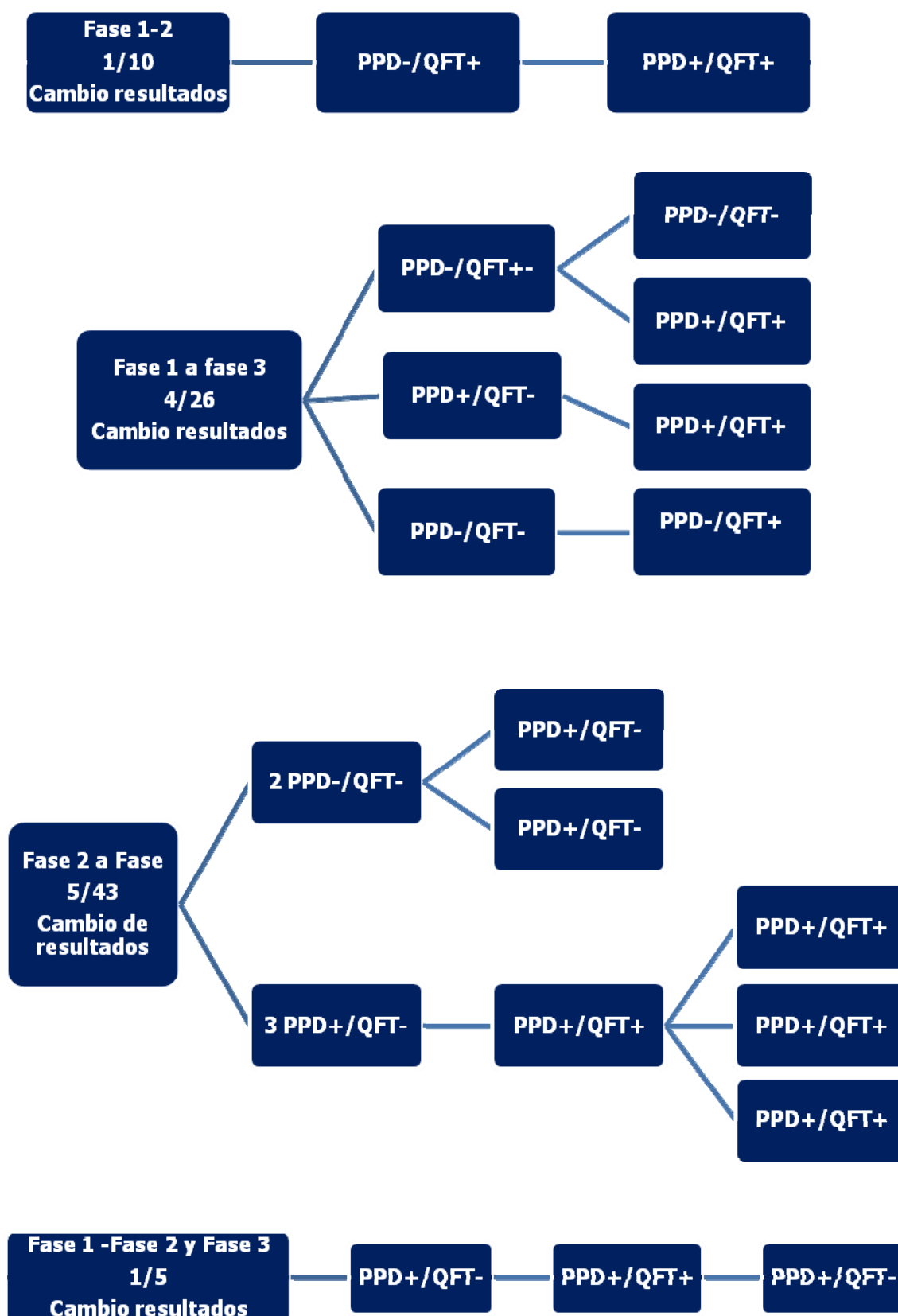
Durante el periodo de estudio 4 pacientes positivizaron el PPD, en ninguno se acompañó de viraje del QFT. Los 4 pacientes eran españoles, y no tenían indicadores de riesgo, ni criterios Rx.

- Cambios en el QFT**

Hubo 7 pacientes en los que se detectó cambio en el resultado del QFT durante el estudio. Todos menos uno tenían un PPD + en la fase previa. De estos 7 pacientes, 5 se positivizaron y 2 se negativizaron al pasar de fase.

Los cambios de las pruebas con los cambios de fase se tallan en la figura 22.

Figura 22. Cambios de las pruebas con los cambios de fase



5. Concordancia de PPD/ QFT en el mismo paciente con el cambio de fases (tabla 12)

En los 15 pacientes que pasaron de la fase 1 a la fase 2 se encontró una buena concordancia entre los resultados del PPD/QFT en ambas fases (kappa: 0,659).

En los 46 pacientes que pasaron de la fase 2 a la fase 3 también se encontró una concordancia buena (kappa: 0,669). Sin embargo el nivel de acuerdo fue bajo entre los resultados del PPD/QFT de la fase 1 y de la fase 3 de los 31 pacientes que hicieron esta transición (kappa: 0,271). En la figura 23 se detalla la evolución de las discordancias con el cambio de fase.

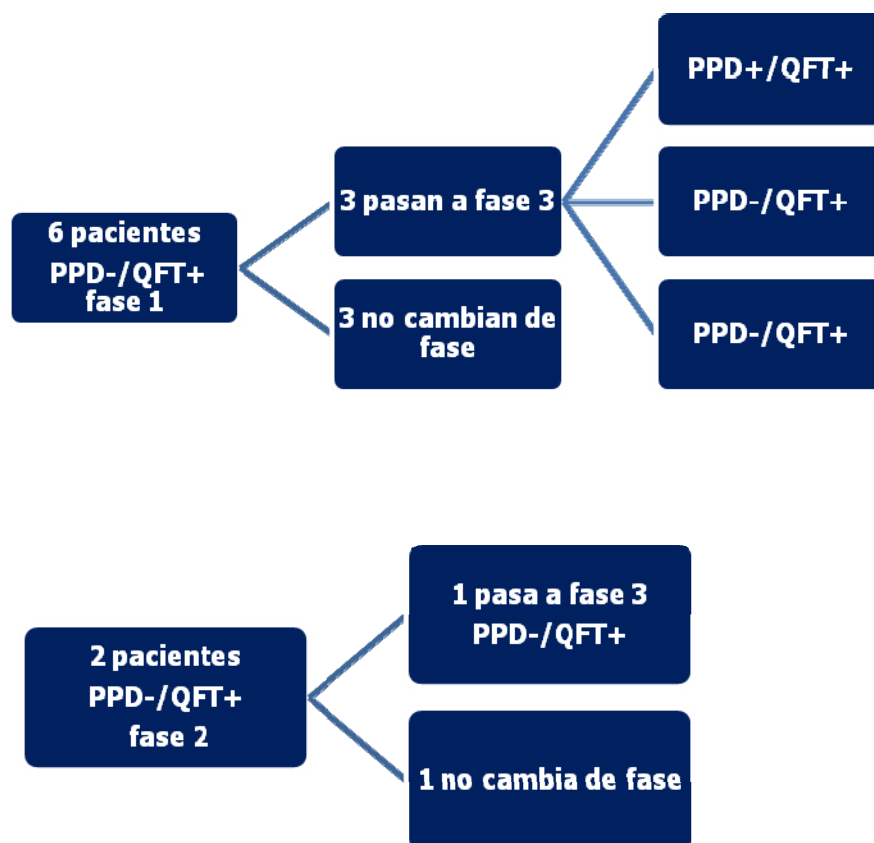
6. Variación de la discordancia en la población vacunada y no vacunada con BCG (tabla 11)

En los pacientes no vacunados con BCG, la concordancia global entre el PPD y el QFT está en el rango superior de lo considerado como “moderada” (kappa 0,587), solo fue baja en fase 1 (kappa 0,375). Sin embargo en el grupo de vacunados la concordancia fue baja en todas las fases.

Tabla 12. Influencia de la BCG en la concordancia del PPD con el QFT

	Concordancia PPD/QFT Global Kappa	Concordancia PPD/QFT Fase 1 Kappa	Concordancia PPD/QFT Fase 2 Kappa	Concordancia PPD/QFT Fase 3 Kappa
Vacunados BCG	-0,133	0,177	0,195	0,143
No vacunados BCG	0,587	0,375	0,590	0,502

Figura 23. Discordancia PPD-/QFT+, evolución por fases.



Profilaxis con INH

Se recomendó profilaxis con INH a todos los pacientes que mostraron una prueba de despistaje positiva, PPD+ y/o QFT+ y no la habían realizado previamente o habían presentado un episodio de TB correctamente tratado.

De los 80 candidatos, 5 no quisieron realizarla y 18 la pospusieron hasta que se les pautara tratamiento biológico. Finalmente 57 pacientes hicieron profilaxis

con isoniazida. El control de hepatotoxicidad requirió una media de 3 visitas con analítica extra por paciente, lo que supuso 78 € consulta de especialista + 64,15 € analítica por cada visita: 143,15.

(Ver referencia de precios en la página 59).

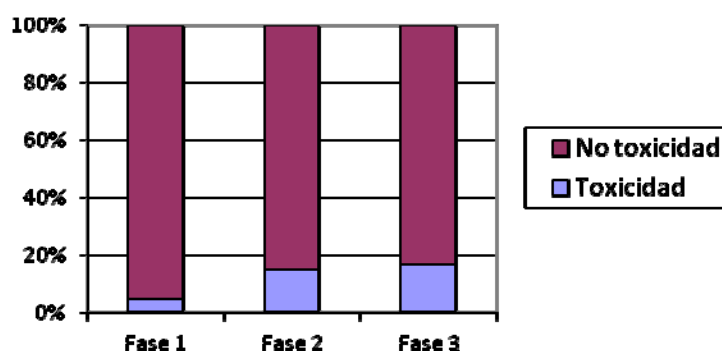
Precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria en la red de centros de la Comunidad de Madrid. d [\(BOCM nº 162, de 10 de julio\)](#).

- **Toxicidad de la profilaxis con Isoniazida**

De los 57 pacientes que realizaron profilaxis, 6 hicieron hepatotoxicidad (10,5%) con criterios de abandonar el tratamiento por aumento de las transaminasas mayor a 5 veces los niveles basales, 1/22 en fase (4,5%) 1, 4/27 en fase 2 y 1/5 en fase 3. La distribución de los porcentajes de hepatotoxicidad por fases se muestra en la figura 22.

No se detectó ningún caso de toxicidad neurológica ni alteraciones gastrointestinales que motivasen el abandono del tratamiento.

La toxicidad no tuvo consecuencias clínicas y la bioquímica hepática se normalizó en plazo de 4 semanas. El mayor porcentaje de hepatotoxicidad se produjo en fase 3 (20%), y el menor en fase 1 (4,5%). Comparado con la fase 1, la hepatotoxicidad fue más frecuente en fase 2 ($p < 0,01$) y en fase 3 ($p < 0,001$). La edad de los pacientes no se asoció al efecto adverso, sin embargo se encontró asociación estadística con ser extranjero y tener un diagnóstico de enfermedad reumatológica más antiguo.

Figura 24: Porcentaje de hepatotoxicidad por isoniazida por fases

terapéuticas.

Las características de los pacientes que realizaron profilaxis con isoniazida en relación con el desarrollo de hepatotoxicidad se muestra en la tabla 13.

Los factores asociados a la toxicidad por INH fueron; ser extranjero ($p=0,015$), mayor tiempo de la enfermedad ($p=0,008$). Curiosamente los 6 pacientes que presentaron la toxicidad, tenían el QFT negativo, la mitad de forma repetida y estaban vacunados con BCG, podrían tener menos necesidad de profilaxis, pero no tenemos herramientas para saberlo.

Seguimiento. Desarrollo de enfermedad tuberculosa

Se realizó seguimiento de los pacientes desde el inicio del estudio, en marzo de 2011 hasta junio del 2015. El periodo de inclusión finalizó en junio del 2014. El rango del periodo observado osciló entre los 12 meses (52 semanas) del último paciente incluido hasta los 51 meses del primero (234 semanas). El tiempo medio de seguimiento fue 126 semanas.

Tres pacientes varones murieron durante el periodo de seguimiento, uno por cáncer de pulmón (PPD-/QFT+) y 2 por cáncer de colon (PPDF+/QFT+).

Durante el seguimiento ningún paciente desarrolló enfermedad tuberculosa, y solo una paciente tuvo una exposición conocida a la TB por contacto domiciliario. Esta paciente expuesta, era PPD+/QTF-, había hecho la profilaxis anteriormente con INH, tras el diagnóstico de su marido (paciente índice) tuvo una positivización transitoria del QFT. No repitió la profilaxis.

Tabla 13. Características de los pacientes que realizaron profilaxis con INH.

	Toxicidad (6)	No toxicidad (51)	p
Edad	46,2+/-13,3	55,2+/-13,9	0,17
Varón (20)	1 (16,7%)	19 (37,3%)	0,3
Mujer (37)	5 (62,7%)	32 (83,5%)	
Español (48)	3 (50%)	45 (88,2%)	0,015
Extranjero de país > prev TB (9)	3 (50%)	6 (11,8%)	
Profesión de riesgo (11)	1 (16,7%)	10 (19,6%)	0,8
BCG (15)	3 (50%)	12 (23,5%)	0,1
Tiempo de enfermedad	242,6+/-219,2	98,9+/-13,9	0,008
Artritis periféricas (38)	4 (66,7%)	34 (66,7%)	1
Espondiloartritis (14)	1 (16,7%)	13 (25,5)	0,63
Otras colagenopatías (5)	1 (16,7%)	4 (7,8%)	0,4
Sospecha Rx (6)	0 (0%)	6 (11,8%)	0,3
PPD +/QFT-	6 (100%)	20 (39,2%)	0,01
PPD-/QFT+	0 (0%)	3 (5,9%)	0,01
PPD+/QFT+	0 (0,%)	28 (54,9%)	<0,001

Modelo de despistaje. Coste /eficacia de las estrategias de despistaje

Se estima que la efectividad de la profilaxis con Isoniazida durante al menos 6 meses y una adherencia del 80% se acerca al 80%. Así pues con cada 10 profilaxis podríamos evitar 5 tuberculosis (en el caso de que el 70% de los pacientes infectados la desarrollasen al iniciar tratamiento con fármacos biológicos).

Asumiendo que todos los pacientes en algún momento recibiesen tratamiento con fármacos biológicos, tratando a todos los 57 pacientes que aceptaron la profilaxis (71% de los 80 candidatos), habríamos evitado alrededor de 24 casos de tuberculosis gastándonos 8.122,55 € para control de hepatotoxicidad (3 visitas + analítica en atención especializada). Como la proporción de tuberculosis complicadas (8.086 €) cuando la enfermedad se desarrolla estando en tratamiento con fármacos anti-TNF, es aproximadamente del 60% frente a las no complicadas (5.565 €), podemos calcular que nos hemos ahorrado: 101.085,15 € (14 episodios complicados) + 55.650 € (10 episodios no complicados): 156.735 €-8.122,5 € (profilaxis)-25.170 € (pruebas): -123.060 €.

Estos datos se ajustan al número de profilaxis realizadas reales, pero los candidatos eran 80, o sea el número hipotético de episodios de TB evitados hubiese sido 40 (24 complicados y 16 no complicados)

Optimización del despistaje

Siguiendo la hipótesis de que cualquier prueba positiva, ya sea el PPD o el QFT es una verdadera infección tuberculosa latente, hemos calculado el número de

tuberculosis evitadas, y el gasto realizado por cada una. Existe la duda si en los pacientes con evidencia de vacunación con BCG y determinaciones de QFT repetidamente negativas, solo estamos registrando efecto vacunal, pero ese dato no puede inferirse de nuestro estudio.

Considerando diferentes estrategias para realizar el despistaje, simultáneas o secuenciales, hemos desarrollado los cálculos en base a los resultados obtenidos en nuestra cohorte. Finalmente hemos extrapolado los gastos por 100 pacientes estudiados.

A. Pruebas simultáneas

Si hacemos las dos pruebas a la vez, podemos realizar todo el despistaje en 2 visitas tal como se hizo en nuestro estudio, en la 1ª visita se realiza QFT, PPD y Rx. En la 2ª visita se realiza la lectura del PPD y la decisión terapéutica. De esta forma los costes del despistaje por paciente serían el PPD (17,5€) + el QFT (65 €) sin añadir horas de trabajo perdidas = 82,5 € por paciente y hubiéramos detectado 81 pacientes con ITL

No calculamos el coste de la radiografía pues lo consideramos una constante.

Con efecto booster: En nuestra cohorte de 202 pacientes, el gasto ascendería a 16.665 € y habríamos diagnosticado a 78 pacientes. Si a los 124 pacientes restantes, con PPD-/QFT- se les hace efecto booster (67,5 €), el gasto se incrementaría en 8.370 € y hubiésemos diagnosticado a 84 pacientes por 25.035 €: 124 € por paciente que hubiera tenido que realizar 2 visitas más.

Comparado con realizar PPD-booster sólo, la introducción del QFT supuso un incremento del coste de 10.663 €, para detectar 8 pacientes más, lo que podría reducir en 4 los posibles episodios de TB, cuyo coste estaría en 27.302 € (2 episodios de TB complicada y 2 episodios no complicados). La medida sería coste-efectiva suponiendo un ahorro de 16.639 €.

B. Pruebas consecutivas

1. Comenzando con QFT

Si en la 1ª visita nos limitamos a realizar el QFT a todos los pacientes (65€/paciente) detectaríamos 45 casos de infección tuberculosa latente por 10.100 €. A los pacientes con QFT negativo se les inocularía en la 2ª visita un PPD, añadiendo 2,5 h de trabajo al gasto del PPD (42,5 €). En nuestra serie se realizaría a los 157 pacientes restantes, incrementando el gasto en 6.672 €. y en 2 el número de visitas. Finalmente gastaríamos 16.672 € (82,5€ por paciente) en detectar 78 pacientes con infección tuberculosa latente.

Con efecto booster:

Si a los pacientes con QFT-/PPD- les hacemos el booster, en nuestro caso a 124, incrementamos el gasto en 8.370 € y detectamos 6 pacientes más. Así pues, gastaríamos 25.042 € en diagnosticar 84 pacientes: 124 €/paciente.

2. Comenzando con PPD:

Decidimos no calcular esta estrategia por el posible efecto inductor del PPD sobre el QFT.

Los detalles del cálculo del gasto en pruebas y profilaxis en relación con los hipotéticos episodios de TB evitados se detallan en la tabla 14.

En resumen, encontramos que la estrategia de realizar las 2 pruebas de forma simultánea, es la que detecta más casos con menos gasto económico y en un menor número de visitas. El gasto es similar a la estrategia secuencial comenzando con QFT y reservando el PPD para los que tengan un resultado negativo, pero esto conllevaría que el paciente realice una visita más.

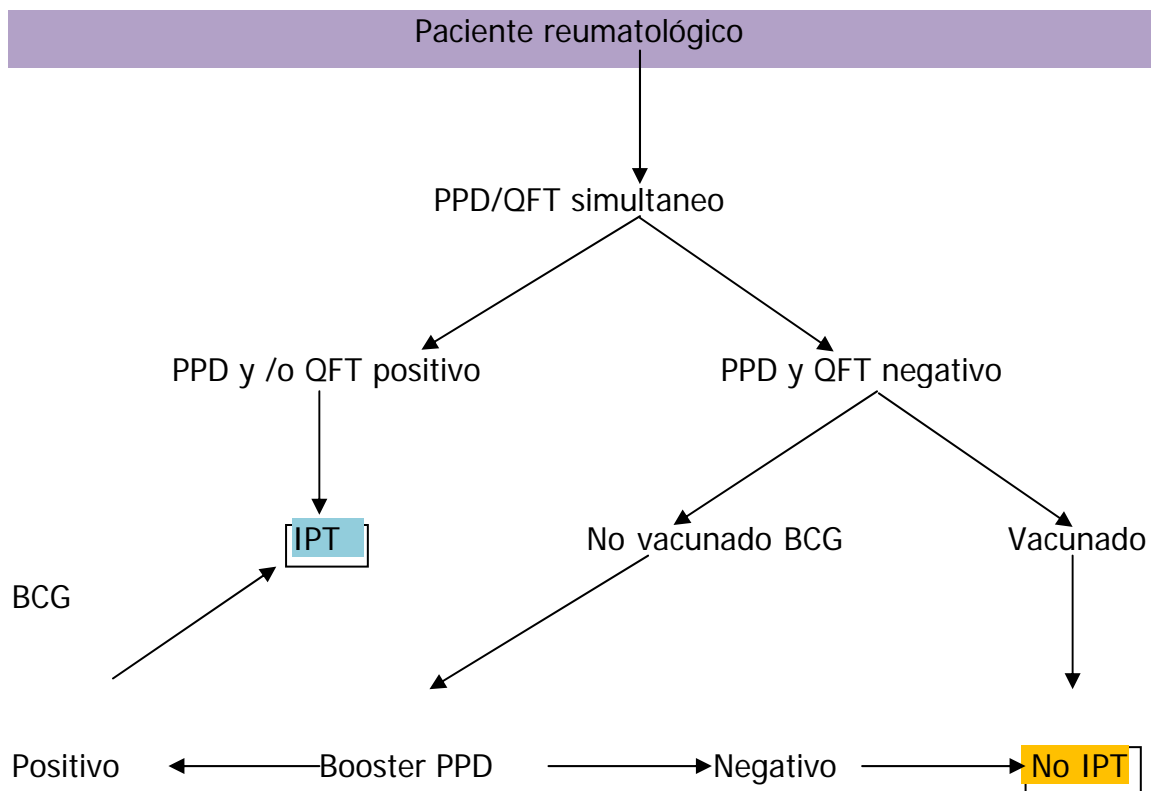
Si a los pacientes que sean PPD-/QFT- les hacemos efecto booster, el incremento del gasto para detectar 3 pacientes más, sería de 4.563 €.

Ante la posibilidad de que el booster pueda inducir una respuesta remota a la vacunación con BCG, decidimos reservar esta prueba a los pacientes que no estén vacunados.

Tabla 14: Estudio coste-efectividad de distintas estrategias de despistaje de ITL en cien pacientes reumatológicos.

Extrapolación de los resultados de nuestra cohorte / 100 pacientes	Simultanea PPD/QFT	Simultanea PPD/QFT + booster	Consecutiva 1º QFT si QFT-, PPD	Consecutiva 1º QFT si QFT-, PPD + booster
Nº Visitas (media/pac)	1	2,35	2,55	3,72
Gasto de pruebas	8.250	12.393	8.253	12.397
Casos detectados	39	42	39	42
Gasto por profilaxis	5.583	6.006	5.583	6.006
Gasto total prevención Pruebas + Profilaxis Incremento de gasto		18.399 (+4563)	13.836 (+3)	18.403 (+4567)
Toxicidad por INH (10%)	3,9	4,2	3,9	4,2
Episodios TB complicados/no complicados	20	21	20	21

Figura 23. Propuesta de algoritmo de despistaje de ITL en el paciente reumatológico



Discusión de los resultados del estudio 1.

Entre 2002 y 2005, la instauración de las normas de prevención (CDC-Guías nacionales como la Sociedad Española de Reumatología) consiguió reducir los casos de tuberculosis en los pacientes en tratamiento con anti-TNF en un 50% de los casos en comparación con los años anteriores (11). Estas normas se basaban en realizar despistaje de enfermedad activa tuberculosa y en el cribaje de infección tuberculosa latente (ILT) con Rx tórax, Mantoux y Booster antes de prescribir terapias biológicas. En este descenso, influyó además la incorporación de nuevos anti TNF que han demostrado menor riesgo asociado, como el Etanercept o el Tocilizumab. Pero desde entonces la cifra de casos no se ha reducido significativamente y se siguen registrando anualmente nuevos casos de tuberculosis.

Esta persistencia de casos de tuberculosis obliga a estudiar las causas y a buscar propuestas de mejora principalmente en la detección de la infección tuberculosa latente, cuya reactivación ha demostrado ser la principal causa de desarrollar TB en esta población(46). Como las pruebas basadas en la secreción de interferon γ (IGRAS) requieren una respuesta inmunitaria menos compleja que el PPD, nos pueden ayudar en la detección de actividad antituberculosa en el suero de los pacientes con una inmunidad más pobre. Sin embargo, al tratarse de pruebas dinámicas, pueden fallar en presencia de infección remota en un paciente con respuesta celular bien consolidada frente a los antígenos de *M. tuberculosis*, como requiere el test cutáneo (55). En este sentido, tanto PPD

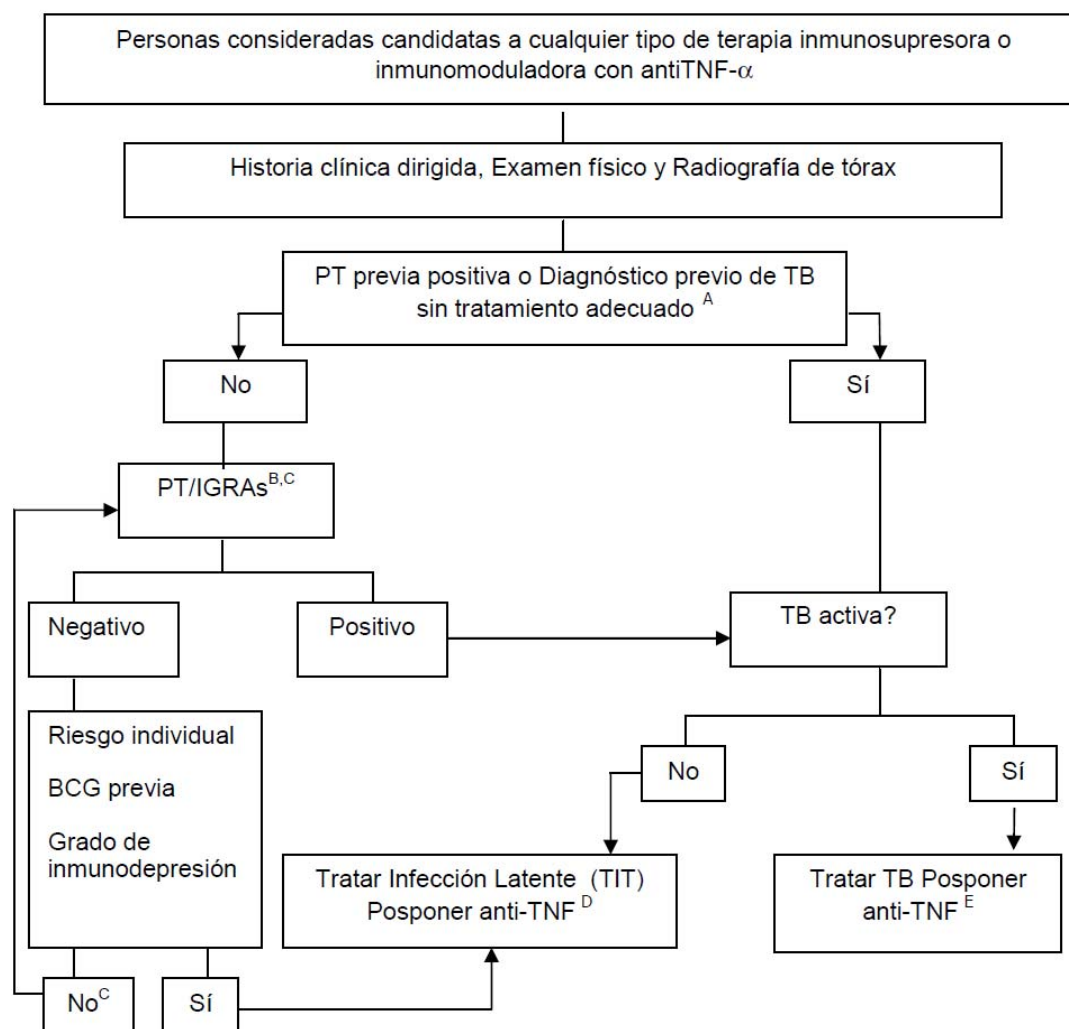
como los IGRAS pueden ser complementarias en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en una población con distintos grados de inmunodeficiencia.

Tabla 15. Casos registrados en el registro Español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en Enfermedades Reumáticas, Biobadaser (<https://biobadaser.ser.es>)

	Tuberculosis diseminada % total AA	Tuberculosis pulmonar % total AA	Tuberculosis ganglionar % total AA
2006	2 (1,74%)	3 (2,6%)	0 (0%)
2007	2 ((4,08%)	3 (6,12%)	0 (0%)
2008	1 (0,74%)	3 (2,2%)	0 (0%)
2009	3 (2,73%)	3 (2,73%)	0 (0%)
2010	2 (1,29%)	2 (1,29%)	1 (0,65%)
2011	2 (0,97%)	2 (0,97%)	1 (0,49%)
2012	3 (1,4%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)
2013	3 (1,5%)	2 (1%)	1 (0,5%)

En el consenso español de la Sociedad de Reumatología del 2011, cuando se inició este estudio, no se habían incluido todavía los test de IGRA en las normas de prevención de la TB. Cuatro años después, en el documento de Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente en los pacientes candidatos a terapias biológicas, los IGRAS ya aparecen incluidos para detectar ITL sustituyendo al efecto booster en los pacientes con PPD -(46, 104, 105). Sin embargo realizar el QFT después del PPD tiene el peligro de ser un falso positivo por un efecto empuje de este (106).

Figura 24. Propuesta adaptación del algoritmo de Arend y Winthrop. Recomendaciones SEPAR 2015



Nuestro estudio ha intentado valorar la introducción de un test de IGRA en la práctica clínica habitual para despistaje de ITL de los pacientes reumatológicos en todas las situaciones posibles. Las asociaciones estudiadas en el presente trabajo entre el PPD y el QFT con las características socio-demográficas y clínicas, se han estudiado de forma parcial en múltiples estudios. Sin embargo su singularidad se basa en el abordaje global de todos los aspectos relacionados con la implantación de la técnica delimitando los posibles factores

de confusión. Con nuestros resultados podremos evaluar de forma precoz el impacto real de las nuevas recomendaciones de las guías en términos de coste-efectividad.

En nuestra población el porcentaje global de positividad del PPD fue del 37,6%, algo superior al hallado en otros estudios similares realizados en España en pacientes con enfermedades inflamatorias (EI) que ronda el 30% (107, 108) (109) y se contrapone a publicados en la literatura en áreas de mayor endemia de TB como el de Ponce de León en Perú (110) y a otros realizados que incluyen pacientes en tratamiento esteroideo a diferentes dosis (6, 91, 111, 112). Posiblemente la exclusión en nuestro estudio de pacientes que estuviese con >10 mg/día y la realización de la prueba en situación de estabilidad clínica, muchas veces sin que exista indicación de tratamiento biológico inmediato puede justificar esta diferencia. El menor porcentaje de PPD + en el grupo otra collagenopatías, 21%, comparado con el de las artritis periféricas (38%) y el de las artritis centrales (40%), podría relacionarse con una peor situación inmunológica en este grupo y compatible con estudios publicados de IGRAS en lupus (6).

El factor que se asoció más claramente a la positividad del PPD, de forma global, fue la evidencia de vacunación con BCG ($p=0,04$) lo que pone en duda el valor de la prueba como marcador de ITL en esta situación. El dato de la vacunación con BCG fue difícil de obtener, hubo una cantidad considerable de pacientes que aseguraban estar vacunados pero no encontramos en su exploración una escarificación medianamente compatible. Esta identificación se

hace más difícil a mayor edad por la disminución del estrato cutáneo. Por este motivo tuvimos que etiquetar a este grupo como vacunación dudosa y excluirle del análisis general.

La asociación del PPD con la BCG se pierde cuando se acompaña de positividad del QFT (PPD+/QFT+, $p=0,09$). La BCG también apareció implicada en la asociación del PPD con los indicadores epidemiológicos típicos de la enfermedad tuberculosa como son la procedencia de países con mayor tasa de enfermedad (113-115) o tener una profesión de riesgo (115), la asociación desaparecía en los sujetos no vacunados. Sin embargo, esta asociación de la BCG con el PPD.

La positividad del QFT (22,2%) fue claramente inferior a la del PPD y solo se asoció a las alteraciones radiológicas residuales compatibles con infección TB antigua, con mayor potencia estadística que el PPD. Sin embargo no demostró ninguna relación con las variables epidemiológicas. Hallazgos similares se reflejan en estudios como el de Constantino F. realizado en pacientes reumatológicos en Francia (116) o el de Martín J. en Irlanda (117). Otros factores relacionados con la infección como el antecedente de exposición no se relacionó con ninguna de las pruebas, pero se trató de un dato aportado por el paciente y no contrastado.

La asociación de mayor diámetro del PPD con positividad del QFT no llegó a alcanzar significación estadística a diferencia de lo reportado en algunos estudios de contactos (118).

Aunque el nivel de concordancia global entre ambas pruebas sea moderado, K: 0,460 está entre los más altos encontrados en series similares a la nuestra que oscilan entre 0,1 y 0,5 (94, 116, 119-121). La repetición de los resultados

indeterminados puede haber influido en este resultado. La concordancia entre ambas pruebas no se modificó prácticamente por la enfermedad reumatológica de base (0,455-0,477). El estudio por fases de tratamiento revela una concordancia ascendente desde la fase 1 a la fase 3 (k 0,331- k 0,419) de escasa significación. La mayor discordancia PPD+/QFT- se observa en los vacunados con BCG como se describe ampliamente en la literatura. En nuestro estudio la frecuencia de esta discordancia se reduce en fase 1 y en fase 3, dejando de asociarse de forma significativa con el antecedente vacunal. Este hecho podría deberse a que los pacientes tienen una memoria inmunológica más débil. No encontramos datos comparativos en la literatura. La mayor discordancia PPD-/QFT+ se observó en los pacientes con diagnósticos más recientes de la enfermedad. Este hallazgo podría sugerir que en ese momento la alteración inmunológica es mayor aunque los pacientes no estén en tratamiento esteroideo y por eso una prueba que requiere menor memoria celular como es el QFT aparece positiva en el sujeto que no es capaz de responder de forma más completa como requiere el PPD. Precisamente en esta fase se encuentra el menor porcentaje de positividad del PPD (31,8%) y es compatible con el mayor porcentaje de positivización del PPD con el efecto booster en fases tempranas de la artritis reumatoide reportado en otros estudios (122).

Aunque no repetimos la prueba del PPD al cambiar de fase si en la previa hubiese sido positivo, encontramos que el porcentaje de positividad no se vio afectado por fases en los pacientes que tenían una sola determinación. Esta observación se encuentra apuntada en otros estudios como el de Catagay que

observa como va aumentando el diámetro del PPD si se repite cuando el paciente tiene su enfermedad estabilizada a pesar de estar en terapia biológica (123). En cuanto al QFT, nosotros observamos que la introducción de fármaco biológico no redujo el nivel de acuerdo entre las pruebas, ni aumentó los casos de QFT positivo aislado.

Valorando estos hallazgos podemos decir que el despistaje de ITL se puede realizar en cualquier fase terapéutica de la enfermedad si se utilizan ambas pruebas, PPD y QFT y se realizan cuando el paciente está con ≤ 10 mg de Prednisona. La mayor sensibilidad del QFT cuando la enfermedad esté más activa bajaría el riesgo de no detectar a los candidatos a profilaxis antituberculosa.

En el caso de las artritis centrales, no existe alternativa a realizar el despistaje en la primera fase, pues casi siempre pasan directamente a fase 3, y a veces también pasa lo mismo en el grupo de otras colagenopatías. Sin embargo en las artritis periféricas que habitualmente pasan por FAME antes de recibir terapia biológica, no podemos decir que posponer el despistaje conlleve beneficios ni desventajas en relación con la eficacia de despistaje por ambas técnicas. Si lo valoramos en función de la toxicidad de la profilaxis, encontramos que en la primera fase es menor que la observada en las fases siguientes, pues progresivamente resultó más alta. Las interacciones medicamentosas podrían explicar este punto, pero no lo hemos analizado.

La positivización del PPD a lo largo del estudio ha sido muy baja, solo ha ocurrido en 4 personas, sin que podamos asegurar que no se trate de un efecto booster, pues existe la posibilidad hasta pasado 2 años del primero. Los

cambios en el QFT son más frecuentes, pero de difícil interpretación. Por este motivo basándonos en la baja prevalencia de TB en nuestro medio, nos inclinamos a no repetir las pruebas en ausencia de sospecha de exposición.

La tasa de toxicidad por INH del 10% fue superior a la reportada en otros estudios similares entre el 4% y 8% (124, 125) pero no tuvo consecuencias clínicas al ser detectada de forma precoz. Parece necesario un mínimo de 3 analíticas de control para mantener un índice aceptable de seguridad.

Añadir el QFT al despistaje de ITL en los enfermos reumatológicos, fue coste-efectiva de forma global, suponiendo un ahorro de 16.639 € al detectar una media de 4 casos más de ITL posiblemente en los sujetos de mayor riesgo. Sin embargo realizar el efecto booster en los pacientes con evidencia de vacunación y QFT negativo tiene un valor incierto que no se puede evaluar con el diseño de este estudio. Posiblemente el booster tan solo esté indicado en aquellos pacientes no vacunados y con ambas pruebas negativas.

Conclusiones del estudio 1

- En una población de 202 pacientes con enfermedades reumatológicas de un hospital terciario, el 47% de los pacientes presenta un factor de riesgo epidemiológico para tuberculosis.
- Globalmente las pruebas del PPD y el QFT para el despistaje de infección tuberculosa latentes fueron concordantes en el 77% de los casos (18% ambas prueba positivas y 58,4% ambas pruebas negativas) mientras que en el 33% restante se observaron discordancias, 3,9% PPD-/QFT+, y 19% PPD+/QFT-.
- El factor de riesgo asociado a presentar PPD+/QFT- fue estar vacunado con BCG.
- Los factores de riesgo asociados a presentar PPD-/QFT+ fueron no haber comenzado el tratamiento reumatológico específico (fase terapéutica 1) y consecuentemente un diagnóstico más reciente de la enfermedad. No obstante el despistaje con QFT, descubre candidatos a profilaxis con isoniazida PPD-, en todas las fases terapéuticas de la enfermedad.
- No se observó diferencias entre la concordancia de las pruebas
- La enfermedad reumatológica de base no tuvo influencia en la concordancia de las pruebas.
- El cambio de fase de tratamiento no influyó en los resultados de las pruebas de despistaje de ITL, por lo que pueden realizarse en cualquier fase que se

vea al paciente y no necesitan repetirse si no hay una exposición nueva a la tuberculosis.

- La toxicidad por isoniazida fue mayor que en la población general (10%) Se produjo principalmente en la fase terapéutica 3, cuando el paciente está en tratamiento biológico, con un diagnóstico de enfermedad reumatológica más antiguo y en los pacientes extranjeros.
- La realización simultánea de ambas pruebas, PPD y QFT se perfila como la estrategia con mejor relación coste-eficacia para el despistaje de enfermedad tuberculosa latente en los pacientes reumatológicos, en base al incremento del coste para prevenir posibles casos de tuberculosis, con un menor número de visitas.

Estudio 2. Utilidad del Quantiferon en el estudio de contactos con casos de tuberculosis.

Introducción

Se sabe que un caso de tuberculosis puede infectar entre el 25% y el 50% de sus contactos. El riesgo de contagio de la TB está determinado por la duración y la proximidad del contacto con la persona diagnosticada de enfermedad tuberculosa. El estudio de las personas que han estado en contacto con un enfermo con tuberculosis bacilífera ha demostrado ser una medida eficaz para romper la cadena de transmisión de la enfermedad. En este estudio de contactos se busca, tanto detectar a los posibles contagiados para pautarles profilaxis, como encontrar más enfermos tuberculosos que de por sí serían nuevos casos índice (27).

Como hemos comentado en la introducción general, la transmisibilidad de un caso de tuberculosis va a depender de factores asociados al caso índice, de las características de la exposición y de las condiciones del sujeto expuesto al contacto. La combinación de estos factores categorizará el riesgo de transmisión en cada caso particular. Así pues en todo estudio de contactos se deberá valorar los siguientes aspectos

1º Factores relacionados con el caso índice:

- Características microbiológicas: el tipo de muestra, el resultado de la baciloscopia y la resistencia a los fármacos antituberculosos.
- Características clínicas del caso: localización de la enfermedad, presencia de tos y/o expectoración y existencia de cavernas en la radiografía de tórax.

- Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento.

2º Factores relacionados con el entorno:

- Tipo de relación con el caso: convivientes, profesor-alumno, compañeros de aula, compañeros de trabajo, etc.

- Duración de esa exposición.

- Características del lugar donde se ha producido el contacto: condiciones físicas de ventilación, superficie y hacinamiento.

3º Factores relacionados con la susceptibilidad individual del contacto:

- Edad.

- Procesos asociados, sobre todo los que producen inmunodepresión.

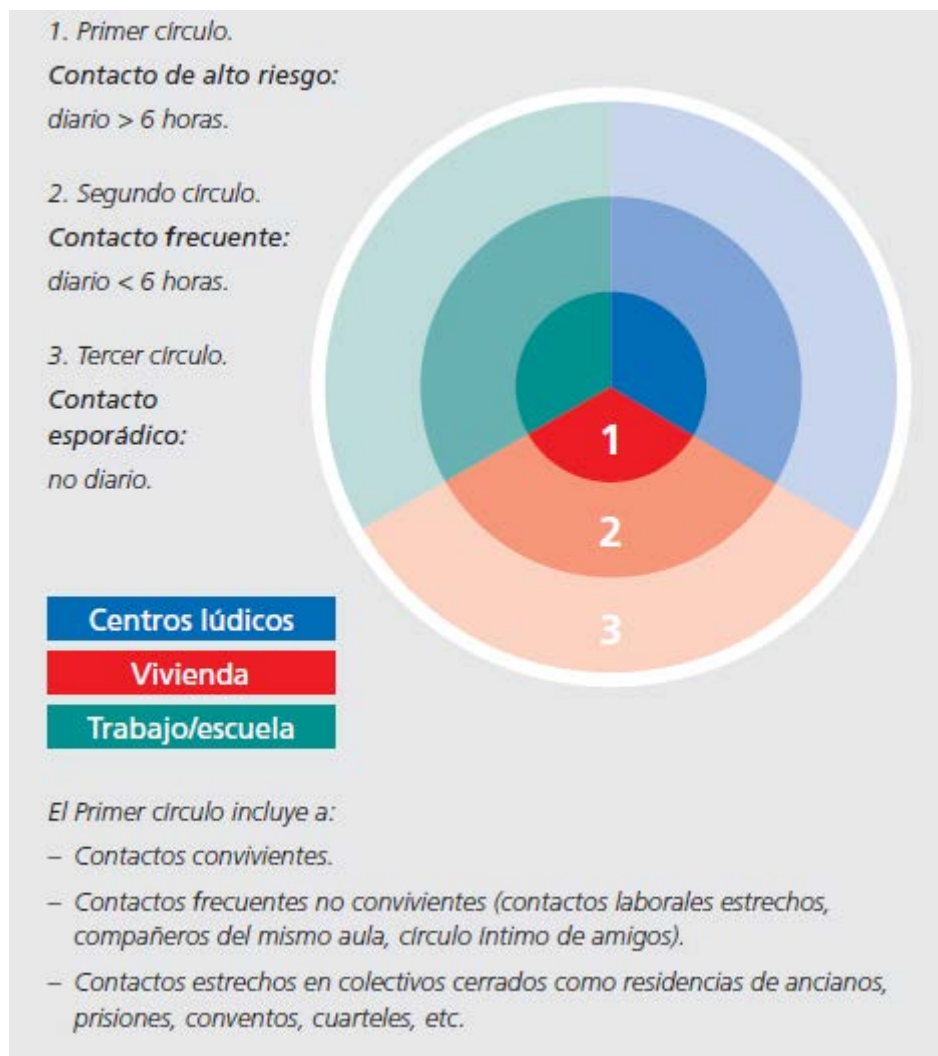
Teniendo en cuenta estos factores, inicialmente se realizará el estudio de los contactos de alto riesgo: convivientes, contactos frecuentes no convivientes (escolares del mismo aula, contactos laborales estrechos, círculo íntimo de amigos) y contactos estrechos en colectivos cerrados (cárceles, comunidades terapéuticas, residencias de ancianos, conventos y cuarteles) (40).

Una forma fácil de esquematizar la selección de contactos es la aplicación de "círculos concéntricos" en cada uno de los ámbitos de relación del individuo (vivienda, trabajo y centros lúdicos) (126, 127). En la figura 25 se detallan las características de cada círculo.

El estudio de los contactos de un caso de tuberculosis debe iniciarse por el círculo que presenta mayor exposición, e ir ampliándolo hasta llegar a un grupo de población que no presente mayor riesgo que la población general (128, 129).

Figura 25. Distribución de los contactos por círculos (127).

Importado del Documento Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Comunidad de Madrid . Junio 2015.



La isoniazida desde hace más de 4 décadas continúa siendo el tratamiento de los sujetos que se han infectado, con una eficacia para evitar nuevos casos de TB alrededor del 70% (130, 131).

Los estudios epidemiológicos y la historia natural de la tuberculosis sugieren que en los 2 años siguientes a la infección por *M. tuberculosis*, el 10% de las personas desarrollan la enfermedad a partir de una infección tuberculosa latente (ITL) y un 5% restante, a lo largo de su vida. Si el infectado está inmunodeprimido por cualquier causa, el riesgo de desarrollar TB se incrementa exponencialmente (132). Este grupo de población es la diana preferente para las medidas de prevención, sin embargo las pruebas de despistaje de ITL son menos sensibles en este tipo de pacientes.

Hasta la década pasada, la única prueba existente para detectar la ITL era el PPD. Posteriormente se han añadido los IGRAS. Tanto el PPD como los IGRAS tienen un alto valor predictivo negativo en los pacientes inmunocompetentes y un valor predictivo positivo moderado en las áreas donde la aparición de nuevos casos es baja (67). Sin embargo los IGRAS han demostrado correlacionarse mejor con la infección tuberculosa que el PPD en múltiples estudios, y como hemos dicho anteriormente, sus resultados no se afectan por la vacunación previa con BCG. Debido a su mayor especificidad, la utilización de los IGRAS puede evitar profilaxis innecesarias (9, 64, 133). Por otro lado los IGRAS pueden mejorar la detección de ITL en inmnodeprimidos ya que suelen presentar un mayor número de resultados positivos en comparación con el PPD, pero la precisión de estas técnicas varía con el tipo de inmunodepresión. En los pacientes infectados por el VIH con bajo recuento de linfocitos CD4, la sensibilidad de los IGRAS para detectar ITL parece muy limitada (8, 54, 65). No obstante, en este caso los controles internos de los IGRAS permiten detectar la falta de respuesta en pacientes anérgicos (resultados indeterminados). En el

caso de un paciente con PPD – y un IGRA indeterminado podría indicar un falso negativo de la tuberculina (67).

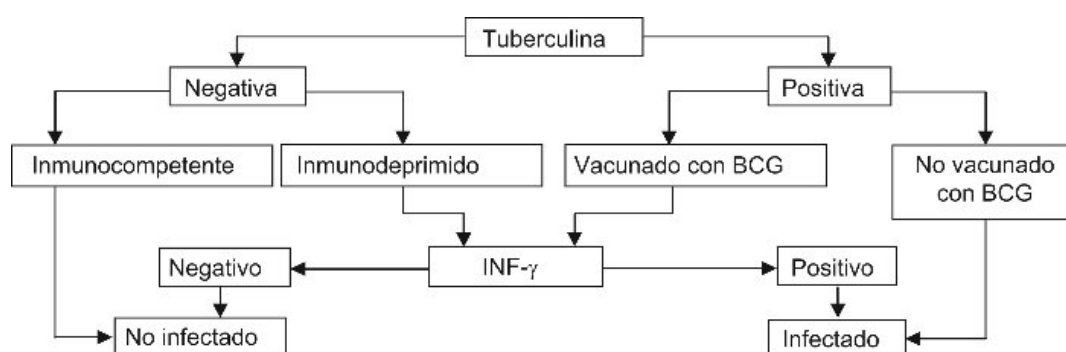
Los IGRAS son pruebas caras cuya realización requiere un laboratorio capaz de incubar la muestra por un mínimo de 12 horas, a diferencia del PPD que se puede hacer en cualquier centro de salud por una enfermera de atención primaria entrenada. Sin embargo, existen algunos estudios de coste-eficacia favorables a los IGRAS o bien al uso combinado de ambas técnicas para detectar ITL comparado con la realización del PPD en solitario. Esta consideración se debe principalmente a que el gasto en IGRAS se ve compensado por la reducción en el número de visitas y en el número de profilaxis innecesarias evitadas en los vacunados con BCG, con su consecuente riesgo de toxicidad y controles analíticos rutinarios para detectar efectos adversos (60, 63). Así pues la proporción de sujetos vacunados con BCG en la comunidad va a tener un peso importante sobre la relación coste-efectividad de las técnicas y estos costes deben adaptarse a las distintas poblaciones.

Se ha indicado que la realización de QFT solo tendría una buena relación coste efectividad en los casos de que el resultado del PPD sea positivo (134) por lo que varios países como Francia, Inglaterra, Canadá (135, 136). En el consenso de la SEPAR en España de 2010 se aconsejaba realizar algún test de IGRA, en base al resultado del PPD en los vacunados con BCG y en los inmunodeprimidos cuando comenzó nuestro estudio en 2010(40). Sin embargo, esta estrategia que condicionaría la necesidad de que los IGRAS estén disponibles para atención primaria o bien que los estudios de contactos sean vistos en atención especializada, no se ha implementado de forma generalizada por los Servicios

de Salud Pública de las Comunidades Autónomas. Cambiar o modificar los protocolos de despistaje de la transmisión de la tuberculosis establecidos desde hace décadas es una tarea muy compleja que precisa de estudios de coste-eficacia que la justifiquen.

Tras la publicación de las recomendaciones de la SEPAR del 2010, se introdujo un test de IGRA, el QuantiFERON TB gold in tube (QFT). Esta técnica estuvo exclusivamente disponible para ensayos clínicos en pacientes reumatológicos (estudio 1 del presente trabajo) y de contactos (estudio 2 a que describiremos a continuación), hasta el año 2013 cuando se produjo la inclusión en la cartera de pruebas de Microbiología. Para optimizar el uso de esta prueba en el estudio de contactos, realizamos un estudio prospectivo en práctica real utilizando el QFT de forma simultánea al PPD que nos posibilitara la comparación de distintas estrategias de despistaje de ITL en los contactos de pacientes diagnosticados de TB.

Figura 26. Algoritmo diagnóstico de ITL propuesto en el documento de consenso de la SEPAR 2010 (40)



Materiales y Métodos:

Pacientes y Periodo de estudio:

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes adultos (>14 años) en los que se había realizado un PPD y un test de Quantiferón, como despistaje de infección tuberculosa, por haber estado en contacto con un paciente con tuberculosis activa. El periodo de estudio abarca desde que el test de quantiferon se encuentra disponible en nuestro laboratorio, enero 2011 hasta junio de 2015. La disponibilidad de la técnica, limitada a ensayos clínicos los 2 primeros años, determinó la realización de 2 estudios diferentes:

Entre 2011 y 2013:

-Estudio 2 a: Utilidad de incorporar el QFT en el estudio de contactos de forma secuencial, si los PPD son positivos

Se incluyeron pacientes pertenecientes al ensayo clínico multicéntrico comparativo de dos estrategias para la toma de decisiones terapéuticas en el estudio de contactos de tuberculosis: estrategia estándar, basada en la prueba de la tuberculina (PT) sola, frente a la combinación de PT y QuantiFERON®-TB Gold In-Tube . Número EUDRACT: 2009-017430-49. Código de protocolo del promotor: QFT-ECC-01 "Estudio optimist."

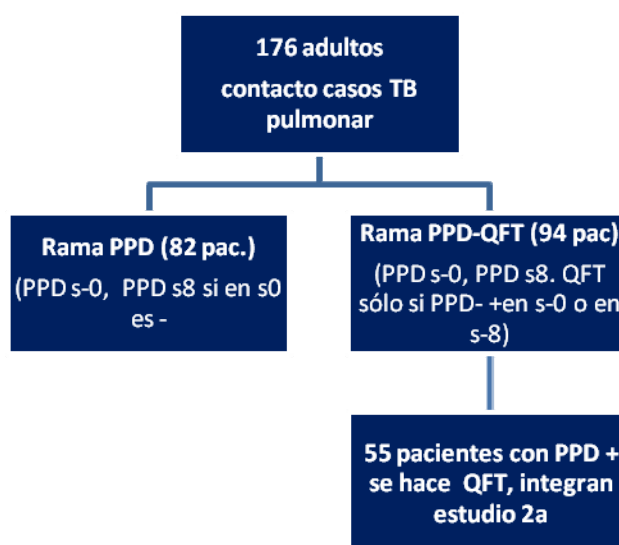
En este ensayo clínico los pacientes estaban randomizados aleatoriamente para ser estudiados exclusivamente con PPD (grupo 1) o realizar QFT en los que tenían un resultado positivo del PPD (grupo 2). El estudio no incluía realización de efecto Booster. La indicación de profilaxis con INH en los PPD +, se tomaba

en base al resultado del QFT, el tipo de exposición y las características del paciente, a juicio de su médico responsable (posible toxicidad por INH, mala adherencia, hepatopatía de base, bajo grado de exposición...).

En los criterios de exclusión figuraba ser menor de 14 años, estar infectado por el VIH o con tratamiento inmunosupresor.

Para nuestro estudio solo se recogieron los datos de aquellos pacientes randomizados en el grupo 2 cuyo PPD había sido positivo por lo que tenían realizado un QFT.

Figura 27. Reclutamiento de pacientes en el estudio 2 a. Utilidad de incorporar el QFT en el estudio de contactos de forma secuencial, si los PPD son positivos.



Entre 2013 y 2015

-Estudio 2b. Utilidad de incorporar sistemáticamente el QFT junto al PPD en el estudio de contactos

Una vez finalizada la fase de inclusión del estudio anterior se continuó estudiando a los contactos de pacientes diagnosticados de tuberculosis y seguidos en nuestro hospital. En este caso el estudio con PPD y QFT se realizó en todos los pacientes sin ningún tipo de randomización ni de exclusión, es decir se incluyeron inmunodeprimidos y aquellos que habían sido diagnosticados de enfermedad tuberculosa o de tuberculosis latente en tiempo pasado.

Figura 28. Reclutamiento de los contactos en el estudio 2b

**Todos los contactos adultos de pacientes con TB que hacen el despistaje de infección tuberculosa en nuestro hospital (Inmunocompetentes e Inmunodeprimidos)
QFT/PPD s-0 y en s-8 repetición de pruebas negativas**

En ambos estudios se consideró

- PPD+ un diámetro de induración ≥ 5 mm a las 48-72 h de la inoculación. En ningún estudio 2 se realizó el booster.
- QTF +: $>0,35$ mUI/l.
- Alteraciones Rx tórax típicas: (ver apartado materiales y métodos estudio 1, pág. 24 y 25).

En ambos estudios se realizaron las siguientes visitas:

Visita 0

Se recogieron los datos:

a) Del paciente índice:

- Adulto/Niño
- Muestra índice.
- Método diagnóstico positivo: Cultivo/PCR.
- Tinción auramina-rodamina.
- Sensibilidad de la cepa a fármacos antituberculosos de primera línea.
- Retraso diagnóstico > 8 semanas.

b) Del paciente contacto

-Variables socio-demográficas:

Edad, menor de 35 años, general o mayor de 65 años.

Sexo.

Procedente de zona de alta prevalencia de tuberculosis.

Profesión de riesgo.

-Inmunodepresión (por enfermedad o farmacológica).

- PPD previo.

- Serología a virus hepatotropos (VHB, VHC).

c) El tipo de contacto con el paciente:

- 1- Domiciliario.
- 2- Contacto frecuente (casi todos los días, >3 d/semana, 2h/d).
- 3- Temporal (convivencia ocasional como vacaciones, fines de semana,..).
- 4- Laboral primer círculo.
- 5- Laboral segundo círculo.

Se realizaba Rx tórax, PPD y se extraía QFT (en el caso de los pacientes randomizados del estudio multicéntrico solo a los PPD+).

Visita semana 8

Se repite el estudio a todos los pacientes con PPD y o QFT negativos en la visita basal.

Indicaciones de profilaxis

Se recomendó profilaxis a los siguientes pacientes:

- d) Todos los pacientes con PPD+/QFT+.
- e) Todos los pacientes PPD-/QFT+.
- f) Todos los pacientes con PPD+/QFT-:
 - i. Menores de 35 años y/o no vacunados.
 - ii. Inmunodeprimidos (por enfermedad o fármacos inmunodepresores).
 - iii. Si se evidencia conversión frente a PPD- en los 2 años anteriores.
- g) Cualquier paciente con alteraciones radiológicas típicas de infección tuberculosa en la Rx tórax con independencia de las pruebas (ver criterios pág. 25).

Visitas adicionales a los pacientes que realizaron profilaxis con INH.

Se recogen los casos de hepatotoxicidad (aumento mayor de 5 veces la cifra basal de las transaminasas, GPT y /o GOT) y en el momento del tratamiento en que se desarrollan (semanas desde el inicio).

Seguimiento

El periodo de seguimiento osciló entre 4 años y 5 meses, el periodo de inclusión del estudio 2 no se ha cerrado. En agosto de 2015 se dio por finalizada la recogida de datos para el estudio actual.

Análisis de datos:

La independencia de la asociación entre las variables cualitativas se calculó con el test de chi cuadrado con distribución asintótica y dos colas, y la razón de riesgo asociada. Para las variables cuantitativas se utilizó la T-student. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Para valorar el grado de concordancia entre las pruebas se utilizó la kappa de Cohen.

Puesto que no existe un método diagnóstico de referencia certero de la infección tuberculosa, realizamos una primera aproximación para comparar ambas pruebas mediante el cálculo del índice de concordancia kappa a partir de los resultados obtenidos durante la primera visita. La concordancia se definió como: Baja: 0,01-0,40; Moderada: 0,41-0,60; Buena: 0,61-0,80; Excelente: $>0,81$.

El grado de acuerdo se investigó de forma general y por grupos de riesgo

Para todos los objetivos, las comparaciones se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 22.0.

Cálculos de costes.

En el caso del IGRA: el precio de la técnica incluyendo el reactivo y el coste de trabajo por personal cualificado. En el del PPD se incluyó tanto el precio de la tuberculina como el tiempo necesario empleado por el profesional. (Ver precios en el estudio 1).

Para medir la eficacia de la estrategia se calculó el número de tuberculosis activas prevenidas o prevenibles con cada técnica o con la realización de ambas y el número de visitas necesario. En el caso de que el paciente estuviera vacunado, fuera PPD + en la primera visita y mantuviera siempre el test de IGRA negativo se calculó el número de tratamiento innecesarios evitados.

Para medir el coste-efectividad se calculó el incremento del coste total por TB a prevenida.

El coste por cada técnica y las visitas se especifican en materiales y métodos del estudio 1, pág. 75.

Para el cálculo de las profilaxis, se tomó el coste de las visitas con el Médico de Atención Primaria con analítica (MAP), 51 €.

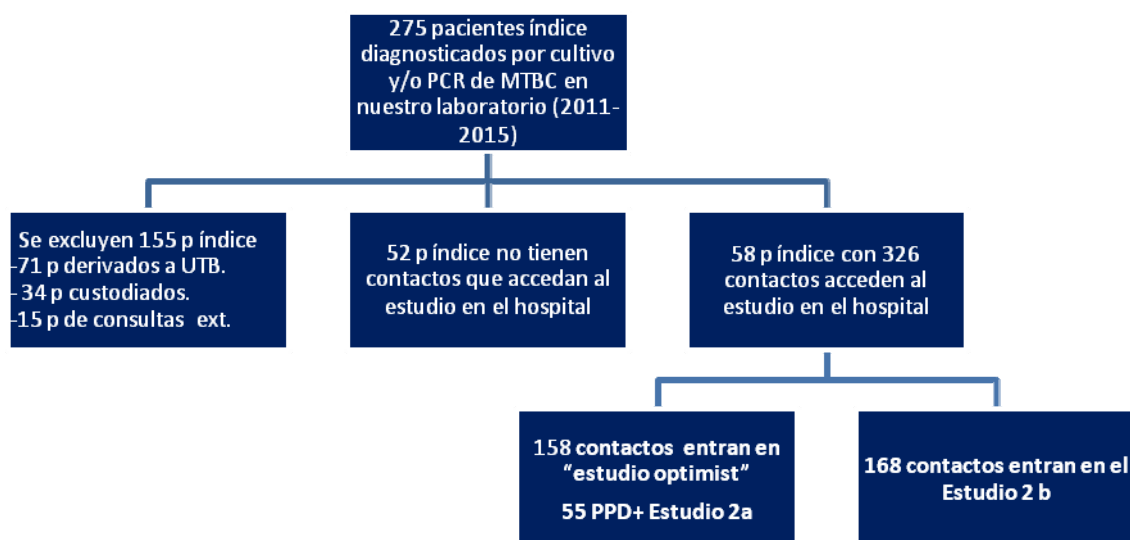
No se tomó en cuenta el gasto de la isoniazida ni de la Rx tórax, pues son constantes en todas las estrategias incluida la clásica con sólo PPD.

Resultados del estudio 2

Durante el periodo de estudio se detectaron 275 casos de tuberculosis en nuestro laboratorio por resultados positivos de cultivo y/o de PCR de *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC). A los pacientes con tuberculosis les llamamos pacientes índice. El 5,8% de los pacientes índice eran pediátricos.

Se ofreció participar en el estudio a los contactos de todos los pacientes índice diagnosticados y seguidos en nuestro hospital. De estos 275 pacientes, se excluyeron por dificultad de acceso a 71 de ellos por ser trasladados a una unidad de aislamiento específica (Hospital de Cantoblanco); a 34 pacientes custodiados; y a 15 cuyo diagnóstico y seguimiento fue extrahospitalario (consultas del área). De los 165 pacientes índice restantes, solo accedieron a realizar el estudio en el hospital, los contactos de 58 de ellos. Así pues, realizamos el estudio de contactos del 21% de los pacientes índice diagnosticados en nuestro laboratorio (el resto de la población "contacto" fue estudiado en el atención primaria).

En la figura 28 se detalla el proceso de reclutamiento de los pacientes que entraron en el estudio. Los niños en contacto fueron derivados para estudio al servicio de Pediatría. Sólo los contactos adultos formaron parte de la población estudiada en este estudio 2. Estos contactos entre 2011 y 2013 entraron en el estudio 2a (realización del QFT solamente en los PPD+), y entre 2013 y 2015 en el estudio 2b (realización simultánea de PPD y QFT a todos los pacientes).

Figura 29. Reclutamiento de contactos de pacientes con TB para el estudio 2 a y b

Estudio 2 a: Cuando el QFT se realizó solo en aquellos que tenían un PPD positivo.

Estudio 2 b: Cuando QFT y el PPD se habían realizado en el estudio inicial de forma simultánea.

- **Pacientes índice**

La distribución de los pacientes índice en los 2 estudios aparece en la tabla 15.

De estos 58 pacientes índice, 4 eran niños. La proporción de extranjeros procedentes de países con > prevalencia de TB llegó al 44,8%. La muestra diagnóstica más frecuente fue el esputo (55,17%), seguida por el lavado bronco-alveolar (24,13%). A todas las muestras de los 58 pacientes se les realizó tinción con auramina y cultivo, la PCR de MTBC (GenXpert®) se hizo en alguna muestra de 47 pacientes. La media de contactos estudiados por paciente índice fue de 4,05 y la moda de 2, pero el número fue muy variable,

desde 1 hasta 65. Este número tan elevado se debió a una epidemia de tuberculosis en un colegio a partir de una maestra de educación infantil. Las características de los pacientes índice se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Características de los pacientes **índice** del estudio 2 a y 2 b.

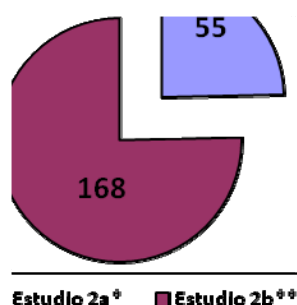
Pacientes índice		N=58
Adulto		54 (93,1%)
Niño (<14 años)		4 (6,9 %)
Origen	Extranjero	26 (44,82%)
Muestra	Espuito	32 (55,17%)
	BAL	14 (24,13%)
	Biopsia tej	4 (6,89%)
	Jugo gástrico	4 (6,89%)
	Otras	4 (6,89%)
Técnica diagnóstica	Cultivo +/- PCR	56 (96,55%)
	Solo PCR	2 (3,45%)
Tinción	Positiva	35 60,34%)

- **Contactos** (figura 29)

De los 223 contactos estudiados, 55 se incluyeron en el estudio 2 a (estrategia secuencial con QFT sólo a los PPD+) y 167 se incluyeron en el estudio 2 b (estrategia simultánea PPD y QFT). La distribución de los contactos en sendos estudios se debió exclusivamente al momento de la inclusión, antes y después del año 2013, cuando el QFT está disponible fuera de estudios clínicos.

La distribución de los contactos en los 2 estudios deja 2 poblaciones comparables en cuanto a las variables socio-demográficas y a los antecedentes clínicos, excepto en la presencia de hepatopatía crónica significativamente más representado en el estudio 2a. Como se trata de un porcentaje muy bajo, 5% de hepatopatía frente a 0,6% solo lo tendremos en cuenta en caso de desarrollo de hepatotoxicidad.

Figura 29. Distribución de los contactos por tipo de estudio



- *Estudio 1: Realización de QFT solo en los contactos PPD positivos
- **Estudio 2: Realización de QFT en todos los contactos independientemente del resultado del PPD.

La asimetría del número de casos por el tipo de contacto con el paciente índice, sólo permitió la comparación de los domiciliarios (1) y frecuentes (2). Los contactos temporales (3) y los laborales del 2º círculo (5) aparecen prácticamente sólo en el estudio 2 b, mientras que el contacto laboral de primer círculo (4) sólo en el estudio 2 a.

Las características de la población estudiada de contactos y el tipo de exposición al paciente índice se muestran en la tabla 16. La proporción de menores de 35 años fue ligeramente superior al 30%, mientras que la de mayores de 65 años se situó alrededor del 10%. Las mujeres fueron el 61,4% de la población estudiada.

Tabla 16. Características de la población estudiada en contacto con casos de tuberculosis, comparación entre las poblaciones del estudio 2a y del estudio 2b

	Total N=223	Estudio 2a N=55	Estudio 2b N=168	P*
Edad Media	43,3 +/-15,9	43,2+/-13,3	43,4+/-16,6	
(r: 14-87) Mediana	41	38,2	41,7	0,9
Menores de 35 a	70 (31,4%)	18 (32,7%)	52 (31%)	0,8
Mayores de 65 a	24 (10,8%)	4 (7,3%)	20 (11,9%)	0,3
Sexo Mujer	137 (61,4%)	34 (61,8%)	103 (61,3%)	0,9
Origen , país > prev TB	67 (30,7%)	19 (34,5%)	46 (27,4%)	0,3
Profesión riesgo	14 (6,3%)	4 (7,3%)	10 (6%)	0,8
Inmunodeprimido	13 (5,8%)	2 (3,3%)	11 (6,7%)	0,3
BCG (evidencia)	38 (17%)	7 (12,7%)	31 (18,5%)	0,3
Tipo de contacto				
Domiciliario	90 (40,4%)	23 (41,8%)	66 (39,3%)	0,7
Habitual	49 (22%)	10 (18,2%)	38 (22,6%)	0,4
Temporal	22 (9,9%)	1 (1,8%)	21 (12,5%)	<0,01
Laboral 1º círculo	25 (11,2%)	21 (38,2%)	4 (2,4%)	<0,01
Laboral 2º círculo	37 (16,6%)	0 (0%)	37 (22,7%)	<0,01
Hepatopatía crónica	4 (1,4%)	3 (5%)	1 (0,6%)	0,02

De los 223 contactos estudiados, 105 tenían indicador epidemiológico positivo, es decir: proceder de país con alta prevalencia TB (67), ser mayor de 65 años

(24) y tener una profesión de riesgo (14). El porcentaje global de pacientes con indicador positivo fue 47%.

El 5,8% de los pacientes que entraron en el estudio fue bajo, (5,8%). El porcentaje de vacunación con BCG (demostrado por marca o cartilla de vacunación) sólo alcanzó el 17%. A 23 pacientes (10%) se les realizó despistaje de TB activa con PCR y cultivo de esputo, debido a presentar alteraciones radiológicas o por sintomatología compatible con infección tuberculosa. Se realizó PCR en muestras respiratorias y cultivo de micobacterias en esputos y orinas. En dos ocasiones se realizó lavado broncoalveolar. Entre todos los contactos estudiados, se encontraron 2 casos de enfermedad tuberculosa, ambos contactos domiciliarios e inmunocompetentes.

Resultados del estudio 2 a.

-Asociaciones del resultado del QFT en los pacientes con PPD+.

En el estudio 2 a se incluyeron 55 contactos de 14 pacientes índice. En este cohorte de contactos, sólo pudimos estudiar las asociaciones del QFT en los pacientes PPD +, ya que a los PPD- (en semana 0 y en semana 8) no se les hizo QFT y, por lo tanto, no están incluidos en el estudio.

El porcentaje de positividad del QFT en los 55 pacientes PPD+, fue 53% (29 sujetos). De los QFT+, 25 se detectaron en la semana 0 y los 4 restantes en semana 8.

La distribución de las variables en relación al resultado del QFT se muestra en la tabla 17.

Tener un edad comprendida entre 35 y 65 años se asoció significativamente a tener el QFT negativo ($p=0,015$), pero esta asociación sólo se mantuvo en los vacunados con BCG en el análisis bivalente ($p=0,027$). La razón de riesgo (RR) para tener un QFT + de los contactos >65 años fue la más alta (3,3), seguida por la de contactos menores de 35 años (1,3).

Un diámetro de induración del PPD > 18 mm, una radiología con alteraciones típicas de infección TB (RR: 2,2), y sobre todo, "no estar vacunado con BCG" (RR: 7), se asoció a un resultado positivo del QFT. Sin embargo, ni las variables socio-demográficas (origen y profesión de riesgo), ni las asociadas a la muestra diagnóstica, tuvieron influencia sobre el resultado de este test de IGRA. Tampoco el tipo de contacto se asoció de forma significativa, aunque la RR de para tener un QFT positivo, fue mayor para los contactos domiciliarios (1,3) que

para los laborales de primer círculo y para los contactos frecuentes con una RR de 0,8 y 0,5 respectivamente.

Tabla 17. Resultados del QFT en los pacientes PPD +, relación con las variables socio-demográficas y clínicas.

	QFT+ n=29	QFT- n=26		RR
Sexo Mujer (36)	17 (58,6%)	17 (65,4%)	0,6	0,89
Edad media (años)	43,7+/-9,9	42,8 +/-15,9	0,7	
Menor de 35 años (18)	12 (41,4%)	6 (23,1%)	0,149	1,46
Mayor de 65 años (4)	3 (75%)	1 (25%)	0,354	3,33
35-65 años	13 (39,4%)	16 (72,7%)	0,015 [^]	0,58
Orígen país >prev TB (22)	9 (31%)	10 (38,5%)	0,563	0,85
Profesión de riesgo* (4)	2 (6,9%)	2 (7,7%)	0,910	0,99
Rx tórax típica	4 (100%)	0 (0 %)	0,04	2,22
Vacunación con BCG	1 (3,4%)	6 (23,1%)	0,029 (a)	7,05
Índice niño	3 (10,3%)	0 (0%)	0,092	2,02 (b)
Índice adulto	26 (93,1%)	26 (100%)	0,173	0,50
Tinción de auramina	23 (82,1%)	20 (76,9%)	0,634	1,17
Contacto 1	14 (48,3%)	9 (34,6%)	0,305	1,30
Contacto 2	5 (17,2%)	5 (19,2%)	0,826	0,52
Contacto 4	10 (34,5%)	11 (42,3%)	0,551	0,87
Retraso diagnóstico >8 s	8,7+/-7,1	10,3+/-7,4	0,392	0,75

*Profesión de riesgo: Trabajadores de centros sanitarios, residencias, centros de acogida, prisiones

a- La positividad del QFT se relacionó inversamente con el antecedente de vacunación con QFT

b- Si el caso es un niño el riesgo de tener un QFT positivo se incrementa 2 veces

[^]La significación desaparece si el paciente el paciente está vacunado con BCG (0).

En el caso de los pacientes índice niño, la RR de tener un QFT positivo fue de 2,2. Finalmente encontramos que la discordancia PPD+/QFT- se asoció exclusivamente al antecedente de vacunación con BCG.

Un paciente se diagnosticó de enfermedad tuberculosa en este estudio y tenía QFT positivo.

-Profilaxis evitadas (tabla 18).

De los 55 pacientes con PPD +, 2 se descartaron para profilaxis antes de conocer el resultado de las pruebas, por tener antecedentes de tuberculosis correctamente tratada y no tener signos de enfermedad activa en ese momento (Rx con lesiones calcificadas y cultivos negativos).

A pesar de tener un QFT negativo, se indicó profilaxis a 9 contactos (4 menores de 35 años; 2 inmunodeprimidos por enfermedad tumoral; 2 virajes del PPD en comparación con prueba anterior en los últimos 2 años; 1 por alteraciones radiológicas sugerentes de infección TB).

La negatividad del QFT en 2 determinaciones, semana 0 y semana 8 (periodo ventana), apoyó descartar la profilaxis en 19 de los 53 pacientes PPD+, inmunocompetentes y mayores de 35 años (tabla 18). De estos 19 pacientes PPD+/QFT-, a los que nos se les indicó profilaxis, 6 estaban vacunados con BCG, 2 pacientes tenían hepatopatía no controlada (OH) y 2 presentaban alta comorbilidad. En los 9 pacientes PPD+/QFT- restantes, la baja intensidad del contacto (tipo 2 y tipo 3) pesó en la decisión. De las 36 profilaxis indicadas, hubo constancia de su realización en 29 (85,6%). En 3/29 pacientes se objetivó hepatotoxicidad (10,34%).

• **Estudio de coste- eficacia, incremento del gasto al añadir el QFT en los pacientes PPD +**

Coste de las pruebas:

- En la semana 0:

Añadimos al coste de la realización del PPD en la visita basal (17,56 €) los 90 € de la realización del QFT, 50 € técnica+ 15 € trabajo del técnico de laboratorio + 25 € por hora y media perdida de trabajo por visita extra del contacto (ver relación de precios en materiales y métodos del estudio 1, pág. 50)

En nuestra cohorte de 55 pacientes, la introducción del QFT supuso 9.062,5 €.

El incremento del coste por realizar QFT fue de 4.950 €.

- En la semana 8:

El incremento del coste por la realización de QFT en los 30 contactos que tuvieron el QFT negativo en la semana basal fue de 2.700 €.

Tabla 18. Indicación de profilaxis con isoniazida en los PPD + en función del resultado del QFT y motivos añadidos para la prescripción de profilaxis.

IPT	Indicación IPT en QFT+ 27/29	Indicación IPT en QFT- 9/29
Mayor de 35 años (36)	14/16* *2 antecedentes de TB correctamente tratada	5*/15 *2 virajes de PPD *2 inmunodeprimidos *1 lesiones Rx
Menor de 35 años	12/12	4*/6 (2 IPT previas)
Vacunación con BCG (10)	1/1	0/6
Toxicidad por INH	2/22 (9,1%)	1/7 (14,3%)

Incremento del coste

Al finalizar el estudio, realizar QFT a los contactos PPD +, ha supuesto un aumento de 2 visitas y un gasto de 139 € por paciente (7.650 €/55 pac). Por este precio, hemos evitado 19 profilaxis (35% de las que hubiésemos realizado con la realización exclusiva del PPD). La realización de cada profilaxis conlleva

un coste de 171 € (media de 3 visitas al médico de atención primaria con analítica para despistaje de toxicidad). En término de incremento del gasto, realizar QFT a los PPD+ para evitar profilaxis supuestamente innecesarias, ascendió a 4.401 € (7.650 € de pruebas – 3.249 € de las 19 profilaxis evitadas), lo que equivaldría a un incremento de 79,24 € por paciente. Extrapolando nuestros resultados a una cohorte hipotética de 100 contactos, el incremento del gasto para evitar 35 profilaxis (5.985 €) sería de 7.924 € .

De los 29 pacientes que realizaron la profilaxis, 3 presentaron hepatotoxicidad, que en ningún caso tuvo consecuencias clínicas. Como la de toxicidad por INH estuvo alrededor del 10%, en 100 contactos PPD +, la realización del QFT habría evitado alrededor de 3 casos de toxicidad por isoniazida.

Tabla 19. Estudio de coste-eficacia de la estrategia realizar QFT sólo a los PPD positivos. Incremento del gasto para evitar profilaxis frente a la detección clásica de ILT con PPD.

Extrapolación de los resultados de nuestra cohorte / 100 pacientes	Consecutiva 1º PPD si PPD-, QFT
Aumento N° Visitas (media/pac)	2
Coste de las pruebas (€)	13.909 €
Profilaxis evitadas	35
Coste de las profilaxis evitadas (35% de los PPD+)	5.985 €
Coste del QFT- Coste de las profilaxis evitadas	7.924 €
Toxicidad por INH evitada (10%)	3,5
Incremento del gasto/toxicidad por INH evitada	2.264 €

Resultados del Estudio 2b

Se estudiaron 168 contactos de 42 pacientes índice. Todos los pacientes completaron la visita basal con la realización de Rx tórax, la determinación de QFT y la lectura del PPD. De los 129 pacientes con QFT negativo en la primera visita (visita basal), 111 volvieron a una segunda visita. Los 18 pacientes restantes no hicieron la segunda visita (visita 8), por considerarse que ya habían pasado el periodo ventana (tiempo necesario para desarrollar memoria celular tras la exposición a *M. tuberculosis*) en la visita basal.

El 63% de los 168 pacientes estudiados fueron PPD+, 102 pacientes en la visita basal y 4 positivizaciones en la semana 8. El porcentaje de QFT+ fue menor, 25% (38 pacientes en la visita basal + 4 positivizaciones en la semana 8). Las conversiones de las 2 pruebas en la semana 8 en general no fueron simultáneas, en 3/6 se adelantó el PPD al QFT y en otras 3/6, fue el QFT el que se positivizó antes que el PPD.

Asociaciones del PPD

Las asociaciones del PPD se detallan en la tabla 20.

El PPD positivo se relacionó significativamente con factores del caso índice. En este sentido el PPD se asoció con el tipo de muestra, cuando esta muestra fue el esputo ($p < 0,001$), y a la baciloscopia positiva ($p = 0,02$).

En cuanto al tipo de exposición, el PPD solo se asoció inversamente a los contactos ocasionales ($p = 0,01$). Sin embargo, los contactos laborales de segundo círculo, fueron mayoritariamente positivos.

El retraso diagnóstico >8 semanas no tuvo influencia en el resultado.

Tabla 20. Características epidemiológicas y clínicas relación con el resultado del PPD

	PPD+ (106)	PPD- (62)	p	RR
Sexo Varón (65)	42(39,6%)	23 (37,1%)	0,790	0,92
Mujer (103)	64(60,4%)	39 (62,9%)		1,08
Edad media	45,2+/-17	42,8+/-16	0,7	
< 35 años (53)	30 (56,6%)	23 (43,3%)	0,237	2,06
35-65 años	24 (25%)	18 (25%)	1,00	1,0
>65 años	6 (30%)	36 (24,3%)	0,582	1,12
Origen Españoles (122)	74 (69,8%)	48 (77,4%)		0,85
De país con > prev TB (46)	32 (30,2%)	14 (22,6%)	0,286	1,16
Profesión riesgo (10)	6 (60%)	4 (40%)	0,834	0,98
Inmunodeprimido (12)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,790	1,10
Vacunación BCG (31)	24 (22,6%)	7 (11,3%)	0,06	1,30
Criterios Rx (7)	1 (3,2%)	6 (4,7%)	0,205	1,38
Índice niño (15)	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,002	0,40
Índice adulto (152)	102 (67,1 %)	50 (32,9%)	0,02	4,03
Tinción de auramina (114)	79 (70,2%)	35 (29,8%)	0,02	4,94
Espujo (96)	73 (77,1%)	23 (22,9%)	<0,001	0,2
BAL (37)	20 (54,1%)	17 (45,9%)	0,198	0,5
Biopsia (16)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0,02	0,54
Jugo gástrico (12)	3 (25%)	9 (75%)	0,005	0,48
Líquidos (7)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,252	0,8
Contacto domiciliario (66)	44 (66,7%)	22 (33,3%)	0,8	1,10
Contacto frecuente (38)	20 (52,6%)	18 (47,4%)	0,4	0,70
Contacto temporal (21)	8 (38%)	13 (61 %)	0,04	0,56
Contacto laboral 2º círculo (37)	32 (86,5%)	5 (13,5%)	0,01	1,53
Retraso diagnóstico >8 s	29 (70,7%)	12 (29,3%)	0,244	1,54

En cuanto a los indicadores epidemiológicos, el PPD no se relacionó con ser mayor de 65 años, ni con el origen en país de mayor prevalencia, ni con tener

una profesión de riesgo. Las características del sujeto expuesto, como el estado inmunitario y las alteraciones típicas en la Rx. tórax tampoco se asociaron con la positividad del PPD.

En este estudio, la frecuencia de PPD positivo en los vacunados con BCG fue mayor que en los no vacunados sin llegar a alcanzar la significación estadística ($p=0,06$).

Asociaciones del QFT

Las asociaciones del QFT muestran en la tabla 21

El QFT positivo no se asoció a ningún factor del caso índice. Sin embargo se asoció significativamente con las variables del sujeto expuesto, como estar inmunodeprimido y tener criterios Rx de infección tuberculosa antigua. En cuanto a los indicadores epidemiológicos, el QFT se asoció a proceder de zona de > prevalencia de TB. En relación con la exposición la positividad del QFT se asoció a ser un contacto domiciliario y haberse producido un retraso en el diagnóstico del caso >8 meses. La negatividad del QFT se asoció a ser un contacto del segundo círculo laboral.

La negatividad del QFT se asoció a estar vacunado con BCG.

Concordancia entre PPD y QFT

Se encontró concordancia entre el PPD y QFT en 94/168 contactos (56%). La concordancia positiva entre ambas pruebas se detectó en 37 pacientes (PPD+/QFT+, 22%), mientras que la concordancia negativa en 57 (PPD-/QFT-, 34%). La distribución de los resultados se muestra en la figura 30.

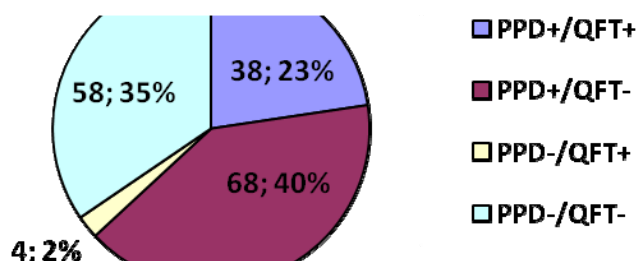
Tabla 21. Características epidemiológicas y clínicas en relación con el resultado del QFT

	QFT+(42)	QFT-(125)	p	RR
Sexo Varón (65)	24 (57,1%)	41 (32,5%)	0,005 a	3,7
Mujer (103)	18 (42,9%)	85 (67,5%)		
Edad media	45,2 +/- 17	43+/-6	0,428	NA
< 35 años (52)	14 (25%)	39 (75%)	0,7	0,74
Mayores de 65 años	6 (30%)	14 (70%)	0,582	1,25
35-65 años	24 (25%)	72 (75%)	1,0	1
Origen Españoles (122) De país con > prev TB (46)	25 (23%) 29 (59,5%)	97 (77%) 17 (40,5%)	0,02 b	0,54 1,85
Profesión riesgo (10)	3 (30%)	7 (70%)		
Inmunodeprimido (12)	6 (50%)	6 (50%)	0,03	2,17
Vacunación BCG (31)	1 (3,2%)	30 (96,8%)	0,002	0,1
Criterios Rx. (7)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	<0,001	3,90
Índice niño (15)	2 (13,6%)	13 (86,7%)	0,2	0,5
Índice adulto (152)	40 (26,3%)	112 (73,7%)	0,2	2,08
Tinción de auramina (114)	30 (36,3%)	84 (73,7%)	0,6	1,44
Espuito (96)	27 (28,1%)	69 (71,9%)	0,280	1,4
BAL (37)	8 (21,6%)	29 (78,4%)	0,591	0,84
Biopsia (16)	13 (81,5%)	3 (18,8%)	0,544	0,76
Jugo gástrico (12)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0,489	0,65
Líquidos (7)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	0,8	1,116
Contacto domiciliario (66)	23(34,8%)	43 (65,2%)	0,018	1,94
Contacto habitual (38)	10 (26,3%)	28 (73,7%)	0,8	1,08
Contacto temporal (21)	3 (14,3%)	18 (85,7%)	0,2	0,53
Contacto laboral 2º círculo (37)	4 (10,8%)	33 (89+,2%)	0,02	0,37
Retraso diagnóstico media)	12,5+/-10	7,6+/-8,3	0,03	
Retraso diagnóstico >8 s	18 s	23	0,001	2

a. El QFT se asoció significativamente al sexo masculino.

b. b. El QFT se asoció significativamente al origen en país de > prevalencia de TB, e inversamente a ser español.

Figura 30. Distribución de los resultados en el estudio 2b PPD y QFT a todos los pacientes



En este estudio la media del diámetro del PPD fue significativamente $>$ cuando se acompaña de un QFT + encontrando el punto de corte en >15 mm ($p=0,01$).

El acuerdo global entre ambas pruebas fue baja, kappa: 0,221. Se buscó si esta concordancia modificaba en diferentes circunstancias, encontrando que mejoraba en la población no vacunada con BCG, y en los procedentes de un país de mayor prevalencia de TB. Los contactos domiciliarios, habituales y temporales mostraron un acuerdo mayor comparado con el global, mejorando la concordancia de baja a moderada cuando se añadían factores de transmisibilidad, como la baciloscopia positiva y el retraso diagnóstico. Este efecto tuvo su mayor influencia sobre los contactos temporales ($K: 0,696$).

Cuando el caso índice era un niño, la concordancia entre ambas pruebas fue la más alta ($k: 0,759$) en base a la negatividad de ambas pruebas (tabla 22).

Discordancia PPD+/QFT-

La asociación más fuerte de esta discordancia fue la vacunación con BCG ($p < 0.0001$). En el análisis multivariable demuestra ser el factor que asocia la discordancia PPD+/QFT- a los contactos con edad entre 35 y 65 años asociación fue un resultado frecuente en los contactos de edades comprendidas entre 35 y 65 años ($p = 0,007$) y en los contactos procedentes de área de riesgo que estaban vacunados ($p = 0,05$). Sin embargo, la asociación con la exposición a un paciente índice adulto ($p = 0,015$) y a la muestra índice esputo ($p = 0,001$) y si esta muestra tenía baciloscopia positiva ($p = 0,038$) se mantuvo independientes al antecedente de vacunación.

Discordancia PPD-/QFT+

Este resultado, apareció solamente en 4 pacientes, 2 menores de 35 años y 2 mayores de 65 años. Entre los casos de menor edad, estaba el contacto más joven estudiado, un varón de 14 años sin patología de base con una exposición en la escuela, el otro fue una mujer de 32 años con antecedentes de tuberculosis incompletamente tratada y sin inmunodepresión conocida. Entre los casos de mayor edad están dos varones mayores de 70 años con patología tumoral no diseminada (un tumor de próstata y un tumor de colon respectivamente).

Tabla 22. Concordancia entre PPD y QFT en diferentes situaciones

	Global <i>Kappa</i>	Cultivo en esputo <i>Kappa</i>	Auramina positiva <i>Kappa</i>	Retraso diag > 8 s <i>Kappa</i>	Indice adulto <i>Kappa</i>	Indice niño <i>Kappa</i>
Concordancia PPD/QFT	0,242	0,250	0,205	0,396	0,211	0,595 a
Origen país > prevalencia TB	0,329	0,301	0,371	0,388	0,309	0,500
No vacunados BCG	0,364	0,374	0,320	0,389	0,323	0,759
Contacto domiciliario	0,320 Sin BCG: 0,439	0,356	0,421	0,350	0,309	0,696
Contacto habitual	0,467 Sin BCG:0,563	0,444	0,368	0,500	0,390	NA
Contacto temporal	0,426 Sin BCG: 0,410	0,426	0,556	0,696	0,426	NA
Laboral 2º círculo	0,03 Sin BCG p:0,017	0,03	0,04	0,04	0,03	0,03

Profilaxis con isoniazida

Se recomendó realizar profilaxis con INH a todos los que tuviesen QFT+ (42) y a los PPD+ que fueran <35 años, sin sospecha de vacunación con BCG, inmunodeprimidos por alguna causa (2), con alteraciones Rx tórax típicas, y/o demostrasen viraje del PPD en los 2 últimos años.

Aunque cumpliesen criterios por el resultado de las pruebas, no se recomendó profilaxis en los 2 casos de contactos positivos con exposición a MTBC- MDR, en

3 casos por haber realizado profilaxis previamente, otros 2 por haber cumplido un tratamiento de TB completo y en un caso de hepatopatía alcohólica no controlada.

Finalmente la indicación de profilaxis se realizó en el 17 de los 68 pacientes PPD+/QFT-, lo que supuso un 35% inferior al que se hubiese indicado realizando solo el PPD (17/48, 21 profilaxis evitadas en PPD+/QFT- vacunados).

De las 52 profilaxis recomendadas, hay constancia de realización completa en 39 (75%). En 3/39 se detectó hepatotoxicidad con criterios de retirar el tratamiento (7,7%).

Durante el periodo de observación, no se ha registrado ningún caso que haya progresado a enfermedad tuberculosa aunque no haya realizado o completado la profilaxis. Este dato es muy limitado por el corto periodo de seguimiento de muchos pacientes, inferior a 2 años.

Estudio coste-efectividad de la realización del QFT.

1- Realización simultánea de PPD y QFT.

La realización simultánea de ambas pruebas en el estudio de contactos no aumentó el número de visitas. Con los datos de nuestra cohorte del estudio 2, se incrementó el gasto de las pruebas en 10.920 € al realizar a todos los pacientes QFT en la semana basal, y en 8.515 € al repetirlo en la semana 8, los 131 contactos con QFT negativo de la primera visita, lo que asciende a 19.435€.

En total, el gasto para despistaje de infección tuberculosa en el estudio de contactos por la estrategia clásica solamente con PPD, costaría 4.112,5 €, mientras que realizando la estrategia secuencial, ascendería a 23,547€

El incremento del coste de 19.435 € ha logrado evitar 21 profilaxis, cuyo seguimiento en Atención Primaria costaría 3.591 €, y ha detectado 4 infecciones tuberculosas que habrían pasado inadvertidas sin realizar la técnica de IGRA. Como la mitad de los pacientes con PPD-/QFT+, tenían alta comorbilidad, eran candidatos a desarrollar una TB complicada. En base al coste de los episodios (ver relación de precios, página 50) calculamos el coste de los episodios en 27.302 €. Así pues, al incremento del gasto de las pruebas de 19.435 € le restamos el coste de las profilaxis evitadas, y el de los episodios de tuberculosis que podríamos prevenir, 30.893 €. La medida sería coste-efectiva con un ahorro de 11.458 €. Este dato habría que ponerlo en relación a la probabilidad de desarrollar TB a lo largo de su vida. En los pacientes con comorbilidad y en edades extremas de la vida puede ser mayor del 50%.

Se podría optimizar el protocolo, evitando la repetición del QFT en los menores de 35 años y los inmunodeprimidos, pues tienen indicación de profilaxis independientemente del resultado del QFT. Este algoritmo le llamamos estrategia **simultánea personalizada**. Sin disminuir la detección ni aumentar el número de profilaxis.

2- Realización secuencial.

Ante la posibilidad de inducir el QFT por efecto booster del propio PPD, hemos eliminado del cálculo las estrategias que impliquen esta posibilidad, es decir no vamos a estudiar una estrategia secuencial iniciando el estudio con el PPD.

En esta estrategia se les haría QFT en la visita basal a todos los contactos, en caso de ser positivos se indica profilaxis y a los negativos se les hace el PPD. La misma estrategia se repetiría en la semana 8. De esta forma seguimos el mismo porcentaje de detección, pero se ha aumentado el número de visitas. Esta estrategia se podría optimizar realizando exclusivamente el PPD en los pacientes no vacunados con BCG.

Los cálculos de las distintas estrategias en términos de coste-efectividad e incremento del gasto se detallan en la tabla 23.

En base a estos cálculos, hacemos una propuesta de algoritmo de despistaje de infección tuberculosa para estudio de contactos (figura 31)

Tabla 23. Estudio coste efectividad por 100 pacientes

		Simultánea Individualizada (no repetir QFT en <35 a e ID)	Secuencial PPD en los QFT	Secuencial PPD en los QFT no vacunados
Nº de visitas	175	161	254	212
Media / paciente	1,75	1,61	2,5	2
Gasto de pruebas	11.098	13.566	10.619	10.348
Casos detectados	30	30	30	30
Nº de profilaxis recomendadas	30	30	30	30
Gasto por profilaxis	1.710	1.710	1.710	1.710
Gasto total (pruebas+profilaxis)	15.726	15.276	12.329	12.058
Toxicidad por INH (8%)	2,4	2,4	2,4	2,4
Episodios de TB evitados	5	5	5	5
Gasto episodio TB sin complica- evitado	32.837	32.837	32.837	32.837
Relación gasto prevención/gasto TB evitadas	-17.111	-17.561	-20.587	20.779

Discusión e interpretación especulativa de los resultados del estudio 2.

En los países con baja prevalencia de tuberculosis, existe discrepancia sobre la estrategia más coste-efectiva para el despistaje de contactos con enfermos bacilíferos. Se ha indicado que la realización de QFT solo tendría una buena relación coste efectividad en los casos de que el resultado del PPD sea positivo (134), por lo que varios países como Francia, Inglaterra, Canadá (135, 136) y el consenso de la SEPAR en España de 2010 aconsejaban esta estrategia cuando comenzó nuestro estudio (40). Esta valoración estaba basada en la baja especificidad del test del PPD en los pacientes vacunados con BCG, y las posibles profilaxis innecesarias que se derivarían cuando el resultado positivo del test cutáneo fuera una mera respuesta vacunal. La independencia del resultado del QFT hacía de esta prueba, la herramienta diferenciadora necesaria.

Siguiendo estas indicaciones, en el estudio 2 a hemos visto la baja proporción de resultados positivos del QFT en los sujetos vacunados, tan solo en 1/29 frente a los 6/20 en los no vacunados ($p=0,02$). Pero el antecedente de inmunización con BCG no suele estar documentado en nuestra población y en muchos casos la escarificación residual en el brazo es muy difícil de valorar. La vacuna antituberculosa no ha estado en el calendario de muchas Comunidades Autónomas, como la de Madrid, y las campañas de vacunación entre los años 60 y 80 se realizaron en colectivos de población determinados. Nuestros pacientes con edades comprendidas entre 35 y 65 años muestran un porcentaje de discordancia PPD+/QFT- en 46/96 (47,9% $p=0,015$), que podría estar detrás de

un mayor porcentaje de vacunados del que hemos detectado, 23 de los 96 contactos (24%).

La positividad del QFT en los pacientes con PPD+ no se pudo asociar a ningún indicador epidemiológico, solo a la presencia de alteraciones radiológicas típicas de antigua infección tuberculosa (6/7, RR: 2,2), cuya presencia ya habría indicado la necesidad de realizar profilaxis. No obstante, la negatividad del QFT en este estudio 2 a, evitó 19 profilaxis en los inmunocompetentes sanos, vacunados con BCG y en aquellos con alto riesgo de toxicidad por isoniazida debido a su hepatopatía de base. El incremento del gasto por 100 pacientes de 12.000€ fue superior al del seguimiento de las profilaxis (6.156 €), y la seguridad de esta medida no se conoce. El riesgo de desarrollar TB en los pacientes vacunados con IGRA- no se puede inferir de los últimos estudios de seguimiento publicados en la literatura (4, 53). Por otro lado, aunque la probabilidad tener un falso negativo en el PPD sea baja en las personas "a priori" inmunocompetentes, no sabemos si hubo en la cohorte estudiada, algún paciente con PPD-/QFT + no detectado, como hubiese ocurrido en la población del estudio 2.

En la práctica habitual no se realiza un despistaje exhaustivo de inmunodepresión a los contactos y existen condiciones que podrían favorecer lecturas erróneas del PPD. La realización del test cutáneo en centros que realizan pocos test cutáneos, y por personal no entrenado sería un factor agravante.

Por otro lado, todavía no podemos asegurar que los IGRAS indiquen con certeza la cercanía de la exposición, solo su fuerte asociación con lesiones visibles en el pulmón podrían apuntar a un mayor número de bacilos viables.

Los modelos de despistaje de infección tuberculosa recomendados en distintos países difieren en muchos aspectos y cambian frecuentemente. En el último año algunas guías están recomendando realizar solo QFT sin PPD a los sujetos vacunados, estrategia que podría ser más coste-efectiva que realizar el test de IGRA a los vacunados PPD+, como anteriormente se proponía (137). Esta estrategia salió recomendada recientemente por Salud Pública del Principado de Asturias, ante el problema no infrecuente de desabastecimiento del PPD. Sin embargo, ciñéndose al coste elevado de los IGRAS todavía hay países como Brasil que encuentran la estrategia clásica de despistaje con PPD, la más coste efectiva (138).

Para buscar la idoneidad que tendrían distintas estrategias de realización de las 2 pruebas, de forma simultánea vs secuencial realizamos el estudio 2 b. Su diseño nos permitió analizar la concordancia y la asociación de ambas pruebas combinadas con las características epidemiológicas de la población.

La proporción global de PPD positivos en nuestro estudio, del 67,7% fue alta, comparada con estudios similares publicados en la literatura, y mantuvo la diferencia en todos los contextos de exposición. Sin embargo la relación de positividad PPD/QFT de 2,5 es congruente con otros estudios realizados en países con baja prevalencia actual de TB (53, 139, 140). En cuanto al diámetro del PPD en este estudio se demuestra relación del QFT+ con valores >15 mm de induración como en el estudio de González Moreno realizado en otra zona de España (40).

Nuestros resultados globales de concordancia, kappa: 0,242, también son compatibles con los hallados en los países de nuestro entorno. Desde que se realizaron los primeros estudios de contactos con IGRAS, ha sorprendido su baja concordancia con el PPD. Índices de acuerdo entre ambas pruebas con kappa entre 0,2 y 0,4 han sido habituales en países con baja prevalencia de tuberculosis (141-144). Pero estos resultados se basan en aspectos parciales y no encontramos ninguna publicación que detalle las discrepancias entre ambas pruebas en relación con todos los parámetros que analizamos en nuestra cohorte de pacientes. La población europea tiene características epidemiológicas complejas, pues conviven con nosotros personas con mayor riesgo de exposición a la TB en sus países de origen y que han recibido BCG en mayor proporción que la población española. Sobre estas bases, es muy difícil globalizar los resultados, si la cohorte no se analiza con detalle. Así pues la discordancia más frecuentemente hallada, PPD+/QFT- la encontramos principalmente en los vacunados con BCG, de cualquier origen.

En la población inmigrante procedente de países con mayores tasas de TB, suele encontrarse un porcentaje mayor de positividad de ambas pruebas (52, 96, 140, 145, 146) sin que mejore uniformemente la concordancia. En el caso de Sudamérica, donde se concentran nuestros pacientes extranjeros, aunque tienen una mayor mayor tasa de vacunación que los españoles, presentan un nivel de acuerdo discretamente mayor al global, kappa: 0,329, y claramente superior al de la población española (kappa: 0.199). Los casos de PPD+/QFT+ fueron significativamente más numerosos en este grupo, 17/46 (37%) que en la población española, 21/74 (28,3%) ($p=0,03$).

El acuerdo entre ambas pruebas mejora en las situaciones epidemiológicamente menos proclives a la transmisión de la TB, como cuando el paciente índice es un niño y en nuestros casos se ha demostrado que su infección ocurrió en el colegio. Es decir, PPD y QFT tienen un alto valor predictivo negativo.

Como ya hemos comentado, el principal punto de discusión es valorar el valor predictivo positivo de ambas pruebas. En un artículo reciente sobre contactos domiciliarios en Polonia, donde no se realiza profilaxis, encontraron que el índice de riesgo (IR) asociado al QFT+ es 18/100 personas año en los convivientes y de 13 /100 personas año (147), y esta asociación es mayor a la encontrada con la positividad del PPD.

En nuestro estudio, ambas pruebas resultaron complementarias en cuanto a las asociaciones con los factores de transmisión. El QFT se asoció a factores relacionados con la intensidad de la exposición como se ha referido de forma parcial en algunos (9, 90, 148-152). En nuestra cohorte hemos podido describir claramente estos factores: ser un contacto domiciliario y haberse producido un retraso diagnóstico mayor de 8 semanas. Pero nos ha sorprendido que el PPD se relacione de forma significativa con el tipo de muestra diagnóstica y la baciloscopia positiva, mientras que esta asociación no existió con el QFT. Este dato no se ha reflejado hasta ahora en la literatura.

Así pues, a pesar de que el estudio se haya hecho en población general, ambas pruebas PPD y QFT vuelven a ser complementarias como ocurría en los pacientes reumatológicos. La discordancia PPD-/QFT+ fue muy inusual, 4/168 contactos pero no previsible, ya que ocurrió en pacientes con inmunodepresión conocida.

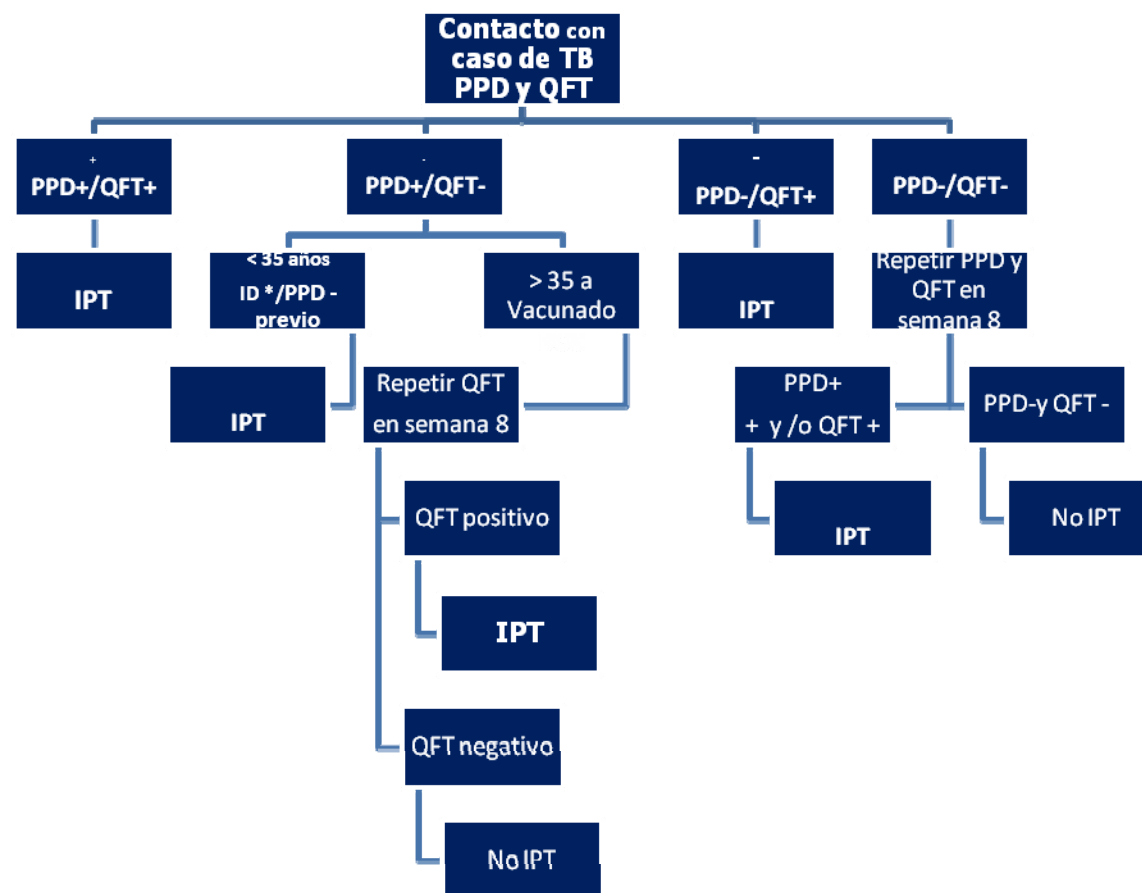
Asumimos que con la prevalencia actual de TB en nuestro país y la ausencia de la BCG en el calendario vacunal, indicar profilaxis con INH a los españoles < 35 años (riesgo de tox por INH <1%) (131) está indicado ante la positividad de cualquiera de las 2 pruebas en un estudio de contactos. La posibilidad de que la infección se haya producido recientemente en un contexto de transmisión activa, sería alta.

Con los resultados de nuestra cohorte del estudio 2 b, en el que se realizaron de forma simultánea ambas pruebas, podemos extrapolar los costes de distintas estrategias, pues no quedaría ningún caso oculto por no haberse realizado alguna prueba. Tanto realizar ambas pruebas de forma simultánea, como asumir una estrategia secuencial que comience por el QFT y reserve el PPD a los QFT negativos no vacunados, son medidas coste efectivas para detectar todos los casos positivos y evitar profilaxis innecesarias. La diferencia entre las 2 está en que la secuencial ahorraría alrededor de 3.000 € en una cohorte hipotética de 100 pacientes, pero conlleva un aumento en 1-2 visitas hasta el diagnóstico.

En nuestra valoración de coste-eficacia, la estrategia de despistaje de infección tuberculosa latente en los contactos del estudio 2 a, en la que se realiza QFT solo en los PPD+ es eficaz para evitar profilaxis, pero se puede dejar casos sin diagnosticar que tengan algún tipo de inmunodepresión no conocida, como pasó en el estudio 2 b. Además la realización del PPD anterior al QFT puede producir falso positivos del 2º por efecto booster (59, 153). Aunque sobre este fenómeno exista controversia (154, 155), ya es una práctica desaconsejada actualmente en por algunas guías (46).

Para optimizar la estrategia simultánea, recomendamos no realizar una segunda prueba de QFT en los pacientes PPD+/QFT- menores de 35 años y/o inmunodeprimidos. Y en el caso de la estrategia secuencial, no realizar PPD en los QFT negativos si existe evidencia de vacunación y son inmunocompetentes.

Figura 31. Propuesta de protocolo simultáneo individualizado de PPD y QFT para el despistaje de infección tuberculosa latente en el estudio de contactos.



*ID: inmunodeprimido

Conclusiones estudio 2

- En un estudio de 168 contactos de casos de tuberculosis diagnosticados en un hospital terciario, el índice de concordancia del PPD con el QFT fue bajo ($\kappa=0,242$).
- La principal causa de discordancia PPD+/QFT- fue el antecedente de vacunación con BCG. La concordancia entre ambas pruebas mejoró ligeramente en la población no vacunada ($\kappa=0,364$).
- La discordancia PPD-/QFT+ es poco frecuente en la población general, pero puede ignorarse si no se realizan ambas pruebas de forma rutinaria.
- La positividad del QFT se asoció de forma significativa al grado de exposición al caso índice y al retraso diagnóstico, mientras que el PPD se asoció a que el esputo espontáneo sea la muestra diagnóstica y a la baciloscopia positiva. Por lo que ambas pruebas se muestran complementarias para cubrir los factores de transmisión de la tuberculosis.
- La estrategia de realización simultánea de PPD y QFT se perfila como la más coste-efectiva para detectar todos los posibles casos de infección tuberculosa latente y evitar el desarrollo de nuevos casos de tuberculosis con un menor número de visitas. Tiene el mismo rendimiento que la estrategia secuencial de realizar QFT exclusivamente a los pacientes PPD+ para evitar posibles profilaxis innecesarias en vacunados con BCG, permitiendo descubrir casos (PPD-/QFT+) que estarían ocultos para esta estrategia.

- Una alternativa más económica que la realización simultánea de PPD y QFT para detectar todos los casos posibles sería comenzar el despistaje con QFT y limitar el PPD a los QFT-, pero requiere realizar más visitas.

Anexos

Anexo I

Protocolo Estudio 1

Liberación de IFN-gamma (IGRA) vs test cutáneo (PPD) como screening de infección tuberculosa latente en pacientes reumatológicos antes y durante tratamiento con modificadores de la enfermedad PI10/02878

a) Hoja de recogida de datos

- Iniciales del Paciente:

(las 2 primeras letras del nombre y los 2 apellidos, en caso de tener un solo apellido se cogerán 3 letras de nombre y apellido)

- N° de Historia Clínica:
- N° de Teléfono:
- Criterios de inclusión:
 - >18 años (1).
 - Está diagnosticado de una enfermedad que puede tratarse con FAMES biológicos pero no los ha recibido todavía (2).
 - No está en tratamiento con >10 mg de Prednisona diaria desde hace > 20 días (3).
 - No presenta una inmunodeficiencia congénita o adquirida (4).
 - No está embarazada, ni en periodo de lactancia (5).
 - No presenta una tuberculosis activa (6).
 - No está en hemodiálisis (7).
 - No tiene cirrosis hepática descompensada (8).
 - No está recibiendo quimioterapia por una enfermedad tumoral o hematológica (9).
 - No es un paciente trasplantado de órgano sólido (10).
 - Ha firmado el consentimiento informado (11).
- Fecha de nacimiento:
- Sexo:
- Nacionalidad:
- Fumador: (n° cigarrillos/d)
- Bebedor: (gr de alcohol/d)
- En caso de no ser Español.
 - Tiempo de residencia en España: (años).
 - Último viaje a su país (fecha).
- Diagnóstico Reumatológico:
 - Fecha del diagnóstico:
 - Especialista responsable:
- Vacunación antituberculosa: Si / No.
- Contacto conocido TB: Si /No.
 - Fecha: < 1 año; 1-5 años; 5-10 años; 11-20 años; > 20 años
- PPD previo: positivo /negativo
- IPT: Si / No (fármaco: meses: DOT:
- Enfermedad tuberculosa previa: Si /No.
 - Fecha:
 - TTO: Si /No

▪ fármacos: meses: duración: DOT:

Visita Basal: (día 0) Fecha: (máximo 6 semanas después de visita 0)

- ¿Ha presentado fiebre más de 5 días en el último mes?
- ¿Ha tosido más de 20 días en el último mes? En el caso de ser EPOC o asmático, se preguntaría si ha cambiado el patrón de la tos.
- ¿Ha perdido más de 3 Kg en los 2 últimos meses sin estar a dieta?
- Recibe alguna medicación para la artropatía:
 - NO: Fase 1
 - SI: Fase 2
 - Medicación actual (dosis/d y fecha de inicio)
 - Prednisona:
 - Metrotexate:
 - Leflunomida:
 - Sulfasalazina:
 - Cloroquina o hidroxiclороquina:
 - Ciclosporina
 - Aurotiomalato sódico
 - Azatioprina
- Exploración física:
 - Peso: Talla: BMI:
 - Adenopatías
 - AP
 - AC
 - Abdomen:
 - EE:
- Rx tórax:
 - Sin alteraciones
 - Calcificaciones, granulomas
 - Compatible con TB activa
- Analítica:
 - Hemograma
 - Bioquímica sérica
- PPD (mm): Booster (mm):
- QTF :

En caso de síntomas y/o alteración en Rx tórax se tomarán las muestras que procedan:

Muestra	Auramina	PCR-MTBC	Cultivo MTBC
Espudo (1)			
Espudo (2)			
Espudo (3)			
HC			
Orina (1)			
Orina (2)			
Orina (3)			
Adenopatía			

➔ Si se diagnostica de TB activa, o no cumple con todos los criterios de inclusión, el paciente no entra en el estudio:

- Paciente reclutado:
 - Incluido:
 - No incluido:
 - Criterios no cumplidos (nº).

Visita 1 Fecha:

Nº de paciente incluido en el estudio:

Iniciales:

Fase:

PPD (1): mm

Booster:

QTF:

Nueva medicación o Modificación de dosis: (fecha de inicio o de modificación)

- Prednisona:
- Metrotexate:
- Leflunomida:
- Sulfasalazina:
- Cloroquina o hidroxiclороquina:
- Ciclosporina
- Aurotiomalato sódico

¿Algún conviviente enfermo?

¿Algún compañero de trabajo diagnosticado de TB?

Indicación de IPT:

- SI
 - PPD+ y/o QTF+ y contacto reciente: Fase 1, Fase 2 y Fase 3
 - PPD+ y/o QTF+ sin contacto reciente: Fase 2 y Fase 3
 - PPD- y QTF+ sin contacto reciente, opcional en fase 1
 - Fármaco y dosis:
 - Fecha de inicio:
 - Fecha prevista de fin
 - Analítica mes 1 (fecha):
 - Hepatotoxicidad grado
 - Otros problemas
 - Analítica mes 2 opcional (fecha):
 - Hepatotoxicidad grado
 - Otros problemas
 - Analítica mes 3 (fecha)
 - Hepatotoxicidad grado
 - Otros problemas
 - Analítica mes 6 (fecha):
 - Hepatotoxicidad grado
 - Otros problemas:
 - ¿Ha pasado a fase 2? Prolongar el tratamiento a 9 meses
- NO (PPD- y QTF-/PPD+ y QTF-)

Visita 2 Fecha:

Nº de paciente incluido en el estudio:

Iniciales:

Fase:

Nueva medicación o Modificación de dosis: (dosis / fecha de inicio o de modificación)

- Prednisona:
- Metrotexate:
- Leflunomida:
- Sulfasalazina:

- Cloroquina o hidroxiclороquina:
- Ciclosporina
- Aurotiomalato sódico
- Etarnecept
- Infliximab
- Anakinra
- Adalimumab
- Rituximab
- Tozilizumab
- Abatacept

PPD (2): mm

Booster:

QTF:

Anexo II

Documento informado

Liberación de IFN-gamma (IGRA) vs test cutáneo (PPD) como screening de infección tuberculosa latente en pacientes reumatológicos antes y durante tratamiento con modificadores de la enfermedad PI10/02878

Documento de información para el paciente

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital

A usted se le está estudiando porque tiene una enfermedad reumatológica que precisa tratamiento con fármacos que van a modificar su respuesta inmune. Se trata de unos medicamentos conocidos como FAME (fármacos modificadores de la enfermedad) Se pueden dividir en 2 tipos:

- 1) FAME no biológicos, como el Metrotexate y la Leflunomida. Tienen una acción global sobre la respuesta inmune, no específica, pueden producir una inmunodepresión leve-moderada
- 2) FAME biológicos, como el Infliximab y el Etanercept. Actúan sobre un paso determinado de la respuesta inmune. Pueden producir una inmunodepresión profunda selectiva ante ciertas enfermedades infecciosas, principalmente frente a las producidas por micobacterias. Dentro de este grupo se encuentra el bacilo de la tuberculosis, un microorganismo difícil de eliminar de nuestro organismo después de producirse la infección. La tuberculosis es una enfermedad que se transmite por el aire a partir de las personas enfermas a través de las secreciones respiratorias que se expulsan al ambiente por ejemplo al hablar o al toser. La mayoría de las personas que enferman lo hacen en los primeros años tras haber estado en contacto (haber sido infectado) por otra persona con tuberculosis. Sin embargo muchas personas que han estado en contacto con el bacilo de la tuberculosis, es decir, que han sido infectados, no enfermarán nunca mientras su sistema inmune sea capaz de evitar la reactivación de las cepas "durmientes" del bacilo

que perviven en su organismo. Esta integridad no se puede garantizar cuando una persona se somete a fármacos que modifican la enfermedad reumatológica. Por consiguiente, es muy importante identificar las personas que están infectadas para poder tratarlas (tratamiento preventivo), y así que enfermen en un futuro. Por tanto, a las personas que se encuentran en esta situación, como es su caso, hay que examinarlas con las pruebas más fiables para detectar la infección.

¿Cómo se puede saber si he estado en contacto?

Estar infectado es una situación muy frecuente (se estima que aproximadamente el 30% de la población mundial lo está), y NO quiere decir lo mismo que estar enfermo de tuberculosis (en su caso se descartará mediante la entrevista clínica, exploración física y radiografía de tórax).

Hasta hace pocos años, la forma de saber si una persona había estado alguna vez en contacto con la tuberculosis era haciendo un examen por el equipo médico, consistente en la práctica de una radiografía de tórax y la realización de la prueba tuberculínica (también conocida como Mantoux o PPD, que consiste en la inyección en la piel de 0,1 ml de una solución, similar a lo que se hace en una prueba de alergia). Si la prueba de la tuberculina salía positiva, se consideraba que esa persona había estado en contacto (había sido infectada). El problema de la prueba tuberculínica es que en caso de ser positiva, no nos dice si esta infección se ha producido recientemente o bien hace muchos años, incluso varias décadas. Además de esto, la prueba tuberculínica tiene otros dos inconvenientes, como el hecho de poder resultar positiva en personas que fueron vacunadas para tuberculosis en la infancia (vacuna BCG) y en las personas que han estado en contacto con micobacterias no tuberculosas (micobacterias parecidas a la de la tuberculosis pero que no causan enfermedad). Cuando la memoria inmunológica disminuye la reactividad a la tuberculina desaparece pudiendo dar resultados falsamente negativos en pacientes inmunodeprimidos con grave riesgo de desarrollar la enfermedad.

Para mejorar el diagnóstico de infección tuberculosa, ya que la prueba de la tuberculina tiene algunas limitaciones, se han diseñado en los últimos años, otras pruebas llamadas IGRAs, que consisten en una analítica sanguínea que puede detectar con mayor fiabilidad que el PPD una infección en pacientes con algún grado de inmunodepresión y si esta infección se ha producido recientemente

¿Cuál es el objetivo del estudio y en qué consiste?

El objetivo de este estudio, y para el cual le pedimos su participación, es comparar la utilidad de la prueba tuberculínica y una de estas técnicas IGRA, concretamente el QuantiFERON®-TB Gold Test in Tube para intentar demostrar que ésta última es más eficaz para diagnosticar la infección tuberculosa en los pacientes que van a sufrir algún tipo de inmunodepresión o que ya la estén presentando.

A todos los pacientes diagnosticado de Artritis reumatoide o espondilitis anquilopoyética se le ofrecerá participar en este estudio. Aquellos que no deseen participar serán estudiados de acuerdo al protocolo clásico basado en la realización del PPD en el Servicio de Reumatología en solo una ocasión antes de iniciar una terapia biológica.

¿En qué consistirá mi participación?

Si usted acepta entrar en el estudio, será valorado por un especialista en Enfermedades Infecciosas y se le realizará ambos test diagnósticos PPD y QuantiFERON®-TB Gold básicamente en 3 ocasiones.

1. En el momento del diagnóstico de su enfermedad reumatológica.
2. Cuando se encuentre en tratamiento con FAME no biológicos.
3. Cuando haya comenzado la terapia biológica.

En todas las visitas se pasará un cuestionario clínico, una exploración física y complementaria que incluye analítica y Rx tórax.

Se harán determinaciones extra siempre que se haya documentado un contacto con un paciente bacilífero, es decir con alguien que pueda transmitir la tuberculosis.

El seguimiento se realizará durante 2 años.

¿Qué pasará si me detectan infección tuberculosa?

Siempre que haya un resultado positivo en cualquiera de los test: PPD o QuantiFERON®-TB Gold y se haya descartado enfermedad tuberculosa activa, se pautará el tratamiento profiláctico de tuberculosis latente como recomienda la Sociedad Española de Reumatología. La pauta de elección es Isoniazida 300 mg + vitamina B6 durante 9 meses. Existe una presentación comercial que ofrece la posología en una sola dosis en ayunas (Cemidon 300mg B6®). Para vigilar la tolerancia se realizarán analíticas de

sangre que incluirán hemograma y bioquímica sérica general y patrón hepático. La periodicidad de los análisis dependerá de la edad y las enfermedades concomitantes que presente, pero en general se hará una al mes los 3 primeros meses y una el 6º mes.

El tratamiento profiláctico se realizará antes de iniciar la terapia biológica en dos los casos. Cuando la infección tuberculosa se detecte antes de iniciar cualquier tratamiento reumatológico el inicio de la profilaxis se podrá hasta 9 meses antes de iniciar la terapia biológica.

En caso de intolerancia a la Isoniazida, se pautará Rifampicina (Rifaldin 600 mg ®) 1 comprimido en ayunas durante 4 meses.

En caso de que el especialista en Enfermedades Infecciosas sospeche que usted pueda tener una enfermedad tuberculosa activa, solicitará las pruebas adicionales que estime necesarias para establecer o descartar el diagnóstico.

¿Cuáles son los riesgos y beneficios del estudio?

Riesgos:

El riesgo de desarrollar tuberculosis en caso de que no reciba tratamiento, habiendo practicado estas pruebas, es bajo. Por otra parte, en caso de que reciba tratamiento, tanto la isoniazida como la rifampicina, son fármacos que se utilizan de manera habitual y desde hace años en estas circunstancias.

A continuación se muestran los efectos secundarios más frecuentes y potencialmente más graves de estos fármacos:

Posibles efectos secundarios de isoniazida

- Náuseas, vómitos, dolores epigástricos, falta de apetito.
- La isoniazida puede producir una leve alteración de los análisis del hígado, sin que ello obligue a retirar el tratamiento. Muy raramente se puede producir una inflamación más importante, que produzca síntomas como vómitos, cansancio, falta de apetito y coloración amarilla de la piel, que obligaría a retirar el tratamiento.

También muy raramente puede producir alergia como puede ocurrir con cualquier medicamento, y que manifestaría como sarpullido, picor y fiebre.

Posibles efectos secundarios de la rifampicina

- La rifampicina tiñe de naranja sus lágrimas, sudor, saliva, heces y orina. Las lentes de contacto pueden teñirse permanente de color naranja por las lágrimas, de manera que pueden quedar inservibles.
- Molestias de estómago, poco apetito, náuseas, vómitos.
- Inflamación del hígado, como la isoniazida, pero en este caso es mucho menos frecuente.
- Bajo recuento de plaquetas que podrían ocasionar sangrado.
- Síntomas de tipo gripal: fiebre, escalofríos, cefalea, mareo y/o dolor osteoarticular.

Con esta medicación, al igual que el resto de fármacos, puede producir reacciones alérgicas (como las explicadas en la isoniazida).

Si tiene algún efecto secundario, deberá notificarlo a la enfermera/coordinador o médico del estudio lo antes posible. Si sucede le evaluaremos y decidiremos qué es lo que debe hacer. Su médico decidirá qué tratamiento es mejor para usted.

Beneficios:

Con este protocolo se intenta conseguir 2 tipos de beneficios:

- a) Individuales:** La detección de una tuberculosis latente y su correcto tratamiento preventivo puede evitar el desarrollo de una enfermedad tuberculosa más grave en el paciente inmunodeprimido que en la población general.
- b) Comunitarios:** Actualmente la OMS en su lucha contra la tuberculosis (programa stop TB) aconseja aunar esfuerzos en todos los países para detectar la infección latente en todos los inmunodeprimidos pues son personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y transmitirla a sus convivientes.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su

historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad) al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Anexo III**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Liberación de IFN-gamma (IGRA) vs test cutáneo (PPD) como screening de infección tuberculosa latente en pacientes reumatológicos antes y durante tratamiento con modificadores de la enfermedad PI10/02878

Yo, (Nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

..... (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Anexo IV

Esquema de visitas y pruebas complementarias mínimas

	Visita basal Día 0	Visita basal Día 1	Visita basal Día 2	Visita 1 Día 1	Visita 1 Día 2	Visita 2 Día 3	Visita 3 Día 1	Visita 3 Día 2	Visita 3 Día 3
Cuestionario									
Exploración física									
Rx tórax	Si no tiene reciente(2m)			Si no tiene reciente(2m)			Si no tiene reciente(2m)		
Hemograma Bioquímica									
Serología VIH, VHC, VHB									
QTF									
PPD	Poner	Leer (si - programar Booster)	Leer Booster	Poner	Leer (si - programar Booster)	Leer Booster	Poner	Leer (si - programar Booster)	Leer Booster
Muestras micro	Si procede			Si procede			Si procede		

Anexo V QTF Pacientes Reumatología - Esquema de visitas especiales y pruebas complementarias mínimas si se indica IPT

	Mes 1	Mes 2 Opcional, si hepatopatía o >35 años	Mes 3	Mes ¿? Opcional	Mes 6	Mes ¿? Opcional	Mes 9
Cuestionario							
Exploración física	Opcional		Opcional				
Hemograma Bioquímica Coagulación							
Orina (adherencia)							

Bibliografía

1. ECDC and WHO/Europe joint report on tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. *Euro Surveill.* 2014;19(11).
2. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006 May 17;295(19):2275-85.
3. MC.. M. La voie intradermique en tuberculinothérapie. *Presse Med.* 1912;;20::146-48.
4. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest.* 2010 Apr;137(4):952-68.
5. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 6;146(5):340-54.
6. Yilmaz N, Zehra Aydin S, Inanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in lupus patients. *Lupus.* 2012 Apr;21(5):491-5.
7. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1952-6.
8. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN-gamma release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Aug 15;188(4):422-31.
9. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 15;177(10):1164-70.
10. Landis J KG. The measurement of observeragreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33::159-74.
11. Arias Guillen M. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol.* 2011 Oct;47(10):521-30.
12. Janssens JP, Roux-Lombard P, Perneger T, Metzger M, Vivien R, Rochat T. Contribution of a IFN-gamma assay in contact tracing for tuberculosis in a low-incidence, high immigration area. *Swiss Med Wkly.* 2008 Oct 4;138(39-40):585-93.
13. Nicol MP, Davies MA, Wood K, Hatherill M, Workman L, Hawkrigde A, et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):38-43.
14. Andrews JR, Basu S, Dowdy DW, Murray MB. The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Apr;19(4):375-80.
15. III. CNdEIdSC, . Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. 2014.
16. Daniel W. Fitzgerald TRSaDWH, Mandell D, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, , editors. *Mycobacterium tuberculosis.* eighth ed: Saunders; 2015.
17. Wang Y, Curry HM, Zwilling BS, Lafuse WP. Mycobacteria inhibition of IFN-gamma induced HLA-DR gene expression by up-regulating histone deacetylation at the promoter region in human THP-1 monocytic cells. *J Immunol.* 2005 May 1;174(9):5687-94.
18. Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis. *Respir Res.* 2001;2(3):157-63.

19. Rivas-Santiago B, Vieyra-Reyes P, Araujo Z. [Cell immunity response in human pulmonary tuberculosis. Review]. *Invest Clin*. 2005 Dec;46(4):391-412.
20. Trinchieri G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:251-76.
21. Torres M, Herrera T, Villareal H, Rich EA, Sada E. Cytokine profiles for peripheral blood lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun*. 1998 Jan;66(1):176-80.
22. Nicholson S, Bonecini-Almeida Mda G, Lapa e Silva JR, Nathan C, Xie QW, Mumford R, et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. *J Exp Med*. 1996 May 1;183(5):2293-302.
23. van Crevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr;15(2):294-309.
24. Daffe M, Etienne G. The capsule of *Mycobacterium tuberculosis* and its implications for pathogenicity. *Tuber Lung Dis*. 1999;79(3):153-69.
25. Keane J, Balcewicz-Sablinska MK, Remold HG, Chupp GL, Meek BB, Fenton MJ, et al. Infection by *Mycobacterium tuberculosis* promotes human alveolar macrophage apoptosis. *Infect Immun*. 1997 Jan;65(1):298-304.
26. Hmama Z, Gabathuler R, Jefferies WA, de Jong G, Reiner NE. Attenuation of HLA-DR expression by mononuclear phagocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis* is related to intracellular sequestration of immature class II heterodimers. *J Immunol*. 1998 Nov 1;161(9):4882-93.
27. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico eTYPdIT, Centro Cochrane Iberoamericano c.

. In: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad PSAdI, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya, editor. 2009.

28. Ulrichs T, Kaufmann SH. Mycobacterial persistence and immunity. *Front Biosci*. 2002 Feb 1;7:d458-69.
29. Styblo K. [Hazards of transmission of *M. tuberculosis* infection]. *Dtsch Med J*. 1971 Jan;22(2):38-42.
30. James BW, Williams A, Marsh PD. The physiology and pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* grown under controlled conditions in a defined medium. *J Appl Microbiol*. 2000 Apr;88(4):669-77.
31. Lowys P. [Long duration of latent phase between the beginning of tuberculous disease and the appearance of further manifestations]. *Rev Tuberc*. 1954;18(3):273-6.
32. Visser ME, Stead MC, Walzl G, Warren R, Schomaker M, Grewal HM, et al. Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. *PLoS One*. 2012;7(1):e29588.
33. Health ECfDPaCEW, Europe. OROf. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm. 2014.
34. MC. M. La voie intradermique en tuberculinothérapie. . *Presse Med*. 1912;20:146-48.
35. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):804-9.
36. Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993 Dec;17(6):968-75.

37. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1360-1.
38. Daley CL, Hahn JA, Moss AR, Hopewell PC, Schechter GF. Incidence of tuberculosis in injection drug users in San Francisco: impact of anergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):19-22.
39. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998 May;31(5):848-52.
40. Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Arch Bronconeumol*. 2010 May;46(5):255-74.
41. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1419-22.
42. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*. 2005 Jan 15;40(2):211-7.
43. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 May;12(5):498-505.
44. Nishio K, Suzuki K, Sunami Y, Shimura A, Igari H, Nagao K. [Problems about tuberculin skin test raised from consultations and countermeasures--influence to the interpretation of tuberculin skin test in case of the stoppage of BCG revaccination abolition and the introduction of induration measurement]. *Kekkaku*. 2002 Oct;77(10):639-45.
45. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Nov;10(11):1192-204.
46. Mir Viladrich I, Dauden Tello E, Solano-Lopez G, Lopez Longo FJ, Taxonera Samso C, Sanchez Martinez P, et al. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Arch Bronconeumol*. 2015 Jul 14.
47. Pai M, Rodrigues C. Management of latent tuberculosis infection: An evidence-based approach. *Lung India*. 2015 May-Jun;32(3):205-7.
48. Kopanoff DE, Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis*. 1978 Jun;117(6):991-1001.
49. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Nov;14(11):1374-81.
50. Zwerling A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, Schwartzman K, et al. TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays. *PLoS One*. 2012;7(8):e43014.
51. Pai M ZA, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Annals of internal medicine*. 2008;149(3):177-18.
52. Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A, Jeffries D, Donkor S, Adegbola RA, et al. Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:122.
53. Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, Dore S, Altet N, Blunschi R, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-gamma Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1176-84.
54. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):100-11.

55. Leyten EM, Arend SM, Prins C, Cobelens FG, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Discrepancy between Mycobacterium tuberculosis-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Jul;14(7):880-5.
56. Erkens CG, Dinmohamed AG, Kamphorst M, Toumanian S, van Nispen-Dobrescu R, Alink M, et al. Added value of interferon-gamma release assays in screening for tuberculous infection in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(4):413-20.
57. Chuke SO, Yen NT, Laserson KF, Phuoc NH, Trinh NA, Nhung DT, et al. Tuberculin Skin Tests versus Interferon-Gamma Release Assays in Tuberculosis Screening among Immigrant Visa Applicants. *Tuberc Res Treat.* 2014;2014:217969.
58. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother.* 2009;15(3):143-55.
59. Vilaplana C, Ruiz-Manzano J, Gil O, Cuchillo F, Montane E, Singh M, et al. The tuberculin skin test increases the responses measured by T cell interferon-gamma release assays. *Scand J Immunol.* 2008 Jun;67(6):610-7.
60. Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:247.
61. Munoz L, Santin M. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: an evidence-based review. *J Infect.* 2013 Apr;66(4):381-7.
62. Campbell JR, Sasitharan T, Marra F. A Systematic Review of Studies Evaluating the Cost Utility of Screening High-Risk Populations for Latent Tuberculosis Infection. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015;13(4):325-40.
63. Oxlade O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. *PLoS One.* 2013;8(3):e56044.
64. Altet N, Dominguez J, Souza-Galvao ML, Jimenez-Fuentes MA, Mila C, Solsona J, et al. Predicting the Development of Tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and QuantiFERON Testing. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 May;12(5):680-8.
65. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Nov 15;190(10):1168-76.
66. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, Wong E, Fallstad R, Kawamura LM. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis.* 2006;6:47.
67. Dominguez J, Latorre I. [Up-to-date applicability of interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 Jul;33 Suppl 2:15-9.
68. Aabye MG, Latorre I, Diaz J, Maldonado J, Mialdea I, Eugen-Olsen J, et al. Dried plasma spots in the diagnosis of tuberculosis: IP-10 release assay on filter paper. *Eur Respir J.* 2013 Aug;42(2):495-503.
69. Chegou NN, Heyckendorf J, Walzl G, Lange C, Ruhwald M. Beyond the IFN-gamma horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis.
70. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1436-9.
71. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 Jan-Feb;16(1):9-13.
72. Taylor PC. Anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Mol Biotechnol.* 2001 Oct;19(2):153-68.
73. Zochling J, Braun J. Remission in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43):S-88-92.

74. Chowers Y, Sturm A, Sans M, Papadakis K, Gazouli M, Harbord M, et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):367-76.
75. Lavani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008 Dec;8(2):147-52.
76. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, Härter G, Kern P, Modlin RL, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8(+) T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(5):1167-77.
77. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2122-7.
78. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):522-8.
79. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2085-91.
80. Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1079-82.
81. Smith DT. The diagnostic and prognostic value of the second strength dose of PPD (5.0 micrograms). Its use in detecting pseudoconverters from blood transfusions and from the booster effect of previous tuberculin tests. *Am Rev Respir Dis*. 1970 Feb;101(2):317-9.
82. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Jr., Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Apr;119(4):587-97.
83. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1766-72.
84. Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):947-52.
85. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatol Clin*. 2011 Sep-Oct;7(5):284-98.
86. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun 15;57(5):756-61.
87. Mines D, Novelli L. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):619-20; author reply 20-1.
88. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1205-6.
89. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jul 1;170(1):59-64.
90. Lavani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2017-21.
91. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):84-90.

92. Kim YK, Uh Y, Lee NS, Cho MY, Eom M, Kim HY. Whole-blood interferon-gamma release assay for diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Tohoku J Exp Med.* 2011;224(3):189-93.
93. Kim JH, Won S, Choi CB, Sung YK, Song GG, Bae SC. Evaluation of the usefulness of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infections in Korean rheumatic patients who are candidates for biologic agents. *Int J Rheum Dis.* 2015 Mar;18(3):315-22.
94. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, Chaisson RE, Matteson EL, Xu S, et al. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2068-77.
95. Hatemi G, Melikoglu M, Ozbakir F, Tascilar K, Yazici H. QuantiFERON-TB Gold in tube assay for the screening of tuberculosis before and during treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R147.
96. Gonzslez-Moreno J, Garcia-Gasalla M, Gallego-Lezaun C, Fernandez-Baca V, Mir Viladrich I, Cifuentes-Luna C, et al. Role of QuantiFERON((R))-TB Gold In-Tube in tuberculosis contact investigation: experience in a tuberculosis unit. *Infect Dis (Lond).* 2015 Apr;47(4):244-51.
97. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R114.
98. Newton SM, Mackie SL, Martineau AR, Wilkinson KA, Kampmann B, Fisher C, et al. Reduction of chemokine secretion in response to mycobacteria in infliximab-treated patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Mar;15(3):506-12.
99. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, Andersen AB, Milman N, et al. Comparison of screening procedures for *Mycobacterium tuberculosis* infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol.* 2009 Sep;36(9):1876-84.
100. Helwig U, Muller M, Hedderich J, Schreiber S. Corticosteroids and immunosuppressive therapy influence the result of QuantiFERON TB Gold testing in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis.* 2012 May;6(4):419-24.
101. Styblo K. Readvances in epidemiological research in tuberculosis-. *Adv Tuberc Res.* 1980;20:1-63.
102. Solsona Peiro J, de Souza Galvao ML, Altet Gomez MN. Inactive fibrotic lesions versus pulmonary tuberculosis with negative bacteriology. *Arch Bronconeumol.* 2014 Nov;50(11):484-9.
103. Roberts C. Modelling patterns of agreement for nominal scales. *Stat Med.* 2008 Mar 15;27(6):810-30.
104. Arend SM, Breedveld FC, van Dissel JT. TNF-alpha blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med.* 2003 Apr;61(4):111-9.
105. Winthrop KL, Weinblatt ME, Daley CL. You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests--TST and IGRA--for tuberculosis) you get what you need. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1757-60.
106. Horsburgh CR, Jr., Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1441-8.
107. Ribera M, Zulaica A, Pujol C, Alonso ML, Rodriguez IM, Garcia-Calvo C. Estimation of the prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe plaque psoriasis in Spain: The Latent study. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Sep 14.
108. Arias-Guillen M, Riestra S, de Francisco R, Palacios JJ, Belda J, Escalante P, et al. T-cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Feb;20(2):329-38.
109. Garcia-Gasalla M, Fernandez-Baca V, Juan-Mas A, Payeras-Cifre A, Cifuentes-Luna C, Taberner-Ferrer R, et al. Use of QuantiFERON-TB-Gold in Tube((R)) test for detecting latent tuberculosis in patients considered as candidates for anti-TNF therapy in routine clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Feb;31(2):76-81.

110. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):776-81.
111. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Tamura Y, et al. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. *Rheumatol Int*. 2007 Oct;27(12):1143-8.
112. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, Ozen S, Kiraz S, Gurcan N, et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Nov;11(11):1177-82.
113. Campbell JR, Krot J, Elwood K, Cook V, Marra F. A systematic review on TST and IGRA tests used for diagnosis of LTBI in immigrants. *Mol Diagn Ther*. 2015 Feb;19(1):9-24.
114. Escalante P, Kooda KJ, Khan R, Aye SS, Christianakis S, Arkfeld DG, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection with T-SPOT((R)).TB in a predominantly immigrant population with rheumatologic disorders. *Lung*. 2015 Feb;193(1):3-11.
115. Casas I, Latorre I, Esteve M, Ruiz-Manzano J, Rodriguez D, Prat C, et al. Evaluation of interferon-gamma release assays in the diagnosis of recent tuberculosis infection in health care workers. *PLoS One*. 2009;4(8):e6686.
116. Costantino F, de Carvalho Bittencourt M, Rat AC, Loeuille D, Dintinger H, Bene MC, et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis: discrepancies between tuberculin skin test and interferon-gamma release assay results. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1986-93.
117. Martin J, Walsh C, Gibbs A, McDonnell T, Fearon U, Keane J, et al. Comparison of interferon {gamma} release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor {alpha} blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):181-5.
118. Delgado Naranjo J, Castells Carrillo C, Garcia Calabuig MA, Saez Lopez I. [Comparative performance of QuantiFERON((R))-TB Gold IT versus tuberculin skin test among contact investigations for latent tuberculosis infection]. *Med Clin (Barc)*. 2011 Sep 17;137(7):289-96.
119. Mehta B, Zapantis E, Petryna O, Efthimiou P. Screening Optimization of Latent Tuberculosis Infection in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis*. 2015;2015:569620.
120. Song GG, Bae SC, Lee YH. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2013 Jun;16(3):279-83.
121. Martyn-Simmons CL, Mee JB, Kirkham BW, Groves RW, Milburn HJ. Evaluating the use of the interferon-gamma response to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens in patients with psoriasis prior to antitumour necrosis factor-alpha therapy: a prospective head-to-head cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):1012-8.
122. Perez-Barbosa L, Esquivel-Valerio JA, Arana-Guajardo AC, Vega-Morales D, Riega-Torres J, Garza-Elizondo MA. Increased detection of latent tuberculosis by tuberculin skin test and booster phenomenon in early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2015 Sep;35(9):1555-9.
123. Cagatay T, Kilicaslan Z, Cagatay P, Mertsoylu M, Gulbaran Z, Yildiz R, et al. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. *Rheumatol Int*. 2011 Sep;31(9):1147-51.
124. Haroon M, Martin U, Devlin J. High incidence of intolerance to tuberculosis chemoprophylaxis. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):33-7.
125. Mor A, Bingham CO, 3rd, Kishimoto M, Izmirly PM, Greenberg JD, Reddy S, et al. Methotrexate combined with isoniazid treatment for latent tuberculosis is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis: experience from an urban arthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):462-5.
126. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 16;54(RR-15):1-47.

127. [SEPAR guidelines. Guidelines for tuberculosis prevention]. *Arch Bronconeumol*. 2002 Sep;38(9):441-51.
128. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis*. 1992 Apr;73(2):73-6.
129. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):925-49.
130. Ferebee S, Mount FW, Anastasiades A. Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children; a preliminary report. *Am Rev Tuberc*. 1957 Dec;76(6):942-63.
131. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010 May;15(4):603-22.
132. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Jun 9;49(RR-6):1-51.
133. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):45-55.
134. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Jan;11(1):16-26.
135. Pooran A, Booth H, Miller RF, Scott G, Badri M, Huggett JF, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med*. 2010;10:7.
136. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon-gamma release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jun;17(6):806-14.
137. Martinez Lacasa X, Canals Font R, Jaen Manzanera A, Cuchi Burgos E, Lite Lite J. [Comparative study between tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube in the diagnosis of latent tuberculosis infection among contacts of patients with pulmonary tuberculosis. Relevance of study of costs]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Mar 17.
138. Kruczak K, Duplaga M, Sanak M, Cmiel A, Mastalerz L, Sladek K, et al. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland. *Scand J Infect Dis*. 2014 Sep;46(9):649-55.
139. Weinfurter P, Blumberg HM, Goldbaum G, Royce R, Pang J, Tapia J, et al. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Aug;15(8):1056-61.
140. Campbell JR, Chen W, Johnston J, Cook V, Elwood K, Krot J, et al. Latent tuberculosis infection screening in immigrants to low-incidence countries: a meta-analysis. *Mol Diagn Ther*. 2015 Apr;19(2):107-17.
141. Scharlach M, Gross C, Wagner D, Dreesmann J, Claussen K, Kirchner M, et al. [Comparison of the tuberculin skin test with the interferon-gamma test in the framework of a surroundings investigation in a prison]. *Gesundheitswesen*. 2008 Nov;70(11):684-9.
142. Song SE, Yang J, Lee KS, Kim H, Kim YM, Kim S, et al. Comparison of the tuberculin skin test and interferon gamma release assay for the screening of tuberculosis in adolescents in close contact with tuberculosis TB patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e100267.
143. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest*. 2009 Apr;135(4):1010-8.
144. Anibarro L, Pena A. Tuberculosis in patients with haematological malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014026.
145. Legesse M, Ameni G, Mamo G, Medhin G, Bjune G, Abebe F. Community-based cross-sectional survey of latent tuberculosis infection in Afar pastoralists, Ethiopia, using QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis*. 2011;11:89.

146. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015 Sep 24.
147. Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, Bastos M, et al. Cost-effectiveness of Quantiferon(R)-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PLoS One*. 2013;8(4):e59546.
148. Jones-Lopez EC, White LF, Kirenga B, Mumbowa F, Ssebidandi M, Moine S, et al. Cough Aerosol Cultures of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights on TST / IGRA Discordance and Transmission Dynamics. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138358.
149. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1168-73.
150. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 2006 Apr 22;367(9519):1328-34.
151. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Jan;15(1):168-71.
152. de Souza-Galvao ML, Latorre I, Altet-Gomez N, Jimenez-Fuentes MA, Mila C, Solsona J, et al. Correlation between tuberculin skin test and IGRAs with risk factors for the spread of infection in close contacts with sputum smear positive in pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:258.
153. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):49-58.
154. Powell RD, 3rd, Whitworth WC, Bernardo J, Moonan PK, Mazurek GH. Unusual interferon gamma measurements with QuantiFERON-TB Gold and QuantiFERON-TB Gold In-Tube tests. *PLoS One*. 2011;6(6):e20061.
155. Leyten EM, Prins C, Bossink AW, Thijsen S, Ottenhoff TH, van Dissel JT, et al. Effect of tuberculin skin testing on a *Mycobacterium tuberculosis*-specific interferon-gamma assay. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1212-6.